Zur Quecksilberbestimmung in Homöapathika, Arzneistoffen und Drogen

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Gert Jarre
aus Ahrweiler

1981

81 182

Zur Quecksilberbestimmung in Homöapathika, Arzneistoffen und Drogen

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Gert Jarre
aus Ahrweiler

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung:	15.6.1981
Dekan:	Prof.Dr.E.Reinhard
1.Berichterstatter:	Prof.Dr.K.-A.Kovar
2.Berichterstatter:	Prof.Dr.H.Auterhoff

Die vorliegende Arbeit wurde im Oktober 1977 unter Anleitung von Herrn Professor Dr.K.-A.Kovar am Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen begonnen und im März 1981 abgeschlossen.

Ich danke Herrn Professor Dr.K.-A.Kovar sehr herzlich für die wertvollen Anregungen und seine jederzeit gewährte freundliche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Entwicklung einer Methode zur Quecksilberbestimmung	5
2.1.	Übersicht der bisherigen Bestimmungsmethoden für Quecksilber	5
2.2.	Bestimmung mit Hilfe der Atomabsorptionsspektrometrie (AAS)	6
2.2.1.	Prinzip der AAS	6
2.2.2.	Quecksilberbestimmungen mit und ohne Flamme	8
2.3.	Übersicht über bisherige Aufschlußmethoden	9
2.4.	Entwicklung einer Aufschlußapparatur	11
2.4.1.	Erfahrungen mit einer einfachen Vorläuferapparatur	12
2.4.2.	Überlegungen zur Verbesserung der Vorläuferapparatur	21
2.4.3.	Beschreibung einer neuen Aufschlußapparatur	22
2.4.4.	Die Amalgambildung	25
2.4.5.	Quecksilberverluste	33
2.4.6.	Optimierung des Ausheizvorgangs	41
2.5.	Zuverlässigkeit der Methode	45
3.	Die Anwendung der neuen Verbrennungsapparatur zur Bestimmung von Quecksilber in Homöopathika, Arzneistoffen und Drogen	51
3.1.	Auswertemethoden	51
3.2.	Bestimmung von homöopathischen Quecksilberverbindungen in Tabletten, Dilutionen und Globuli	57
3.3.	Quecksilberbestimmung in Arzneistoffen	68
3.4.	Quecksilberbestimmung in pflanzlichen Drogen	72

Seite

3.5. Quecksilberbestimmung in halogenhaltigen Substanzen..... 80
4. Zusammenfassung..... 83
5. Experimenteller Teil..... 88
6. Literaturverzeichnis..... 105

1. Einleitung

Quecksilber ist eines der gefährlichsten Schwermetalle, die unsere Umwelt heute belasten. Der Gehalt der Erdkruste beträgt ungefähr 100 Mio. t Quecksilber. Die natürlichen Emissionen von Quecksilber in die Luft - durch Vulkane, Winderosion und Entgasung des Bodens - betragen jährlich 25000 - 150000 t Quecksilber[1]. Dadurch bedingt weisen Wasserreservoir der Erde, unbelastete Flüsse, Seen, Pflanzen sowie auch unsere Atmosphäre immer geringe Mengen Quecksilber auf. Im Mittelpunkt unserer Betrachtung steht jedoch die örtliche Kontamination mit Quecksilber, bedingt durch die industrielle Gewinnung und Verarbeitung des Schwermetalls. Kampf und Lüdemann[2] schätzen, daß ca. 70% des jährlich geförderten Quecksilbers wieder in die Umwelt gelangen. Das sind etwa 7000 t Quecksilber, die u.a. zu einer direkten Verschmutzung unserer Gewässer führen. Durch Akkumulation von Quecksilber ist es Fischen, Krebsen und anderen Meerestieren möglich, anorganische und organische Quecksilberverbindungen auf mehr als das 100fache anzureichern. Eine Bedrohung für den Menschen besteht durch Aufnahme des Quecksilbers über die Nahrungskette (Abb.1). So kam es Ende der fünfziger Jahre in der japanischen Meeresbucht Minamata zu der sog. "Minamata Katastrophe", nachdem eine Fabrik quecksilberhaltiges Abwasser in die Meeresbucht leitete[3].
Weitere Vergiftungsunfälle durch Quecksilber registrierte man in den USA, der Türkei[4] und im Irak[5] - im Irak mußten 6530 Menschen im Krankenhaus behandelt werden und offiziell registrierte man 459 Tote. Ursache war in allen Fällen der Genuß von Getreide, das mit quecksilberhaltigen Saatbeizmitteln behandelt worden war.

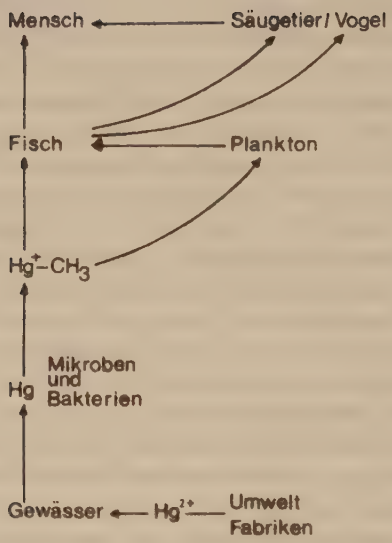


Abb.1: Einschleusung von Quecksilber in Nahrungsketten

Die Toxizität des Quecksilbers und seiner Verbindungen beruht auf der Reaktion mit den freien SH - Gruppen von Proteinen. Sie sind damit starke Enzyminhibitoren. Bei der Beurteilung der Toxizität ist zu unterscheiden, ob es sich um metallisches Quecksilber, organische oder anorganische Quecksilberverbindungen handelt sowie die verschiedenen Intoxikationsmöglichkeiten. Metallisches Quecksilber im Magen-Darm-Trakt verursacht selbst bei größeren Mengen keine pathologischen Folgeerscheinungen[6],

während gasförmiges elementares Quecksilber über die Lunge aufgenommen zu Nephropathie und zur Schädigung von Nervenendigungen führen kann. Anorganische Quecksilberverbindungen führen je nach ihrer Löslichkeit im Gastrointestinaltrakt zu akuten Vergiftungsfällen. Diese treten auf, wenn die Blutspiegelwerte 0,2 - 0,3 mg Hg/100 ml überschreiten. Die LD_{50} von $HgCl_2$ beträgt 0,2 - 1,0 g, von $Hg(CN)_2$ 2,0 g[7]. Akute Intoxikationen äußern sich durch Reizerscheinungen des ZNS: psychomotorische Erregung, Tremor und Krämpfe, bis schließlich Lähmungszustände auftreten. Von den organischen Quecksilberverbindungen sind die Alkylverbindungen sehr giftig. Im allgemeinen ist die Toxizität durch die Bindung des Quecksilbers an den organischen Rest bestimmt. Je fester das Quecksilber daran gebunden ist, um so weniger toxisch ist die Verbindung (vgl. quecksilberhaltige Diuretika).

Im Rahmen des allgemeinen Umweltschutzes findet die ständige Kontrolle toxischer Spurenelemente erhebliche Beachtung. Neben den Elementen Arsen, Blei und Cadmium wird dem Nachweis des ubiquitär vorkommenden Quecksilbers besondere Wichtigkeit zugemessen. Dies geschieht in erster Linie im Bereich der Lebensmittelüberwachung. Die Zentrale Erfassungs- und Bewertungsstelle für Umweltchemikalien (ZEBS) im Bundesgesundheitsamt[8] sowie die WHO[9] haben Richtwerte und Empfehlungen für noch tolerierbare Quecksilberkontaminationen in unseren Nahrungs- und Genußmitteln erlassen. Dabei wird die maximale Aufnahme an Quecksilber mit 0,3 mg pro Person und Woche begrenzt.

Entsprechend der großen Bedeutung des Quecksilbers, wurden in den letzten Jahren eine Reihe Methoden erarbeitet, die die Bestimmung des Elements bis in den Spurenbereich erlauben. Den verschiedenen Bestimmungsmethoden geht jedoch immer eine Probenvorbereitung - in fast allen Fällen ein vielschichtiger und komplexer Substanzaufschluß - voraus[10,11,12]. Die dazu benötigten Reagenzien und Geräte

bedingen unvermeidbar das Einschleppen von Fremdquecksilber. Dies kann zu erheblichen Fehlern führen - ganz abgesehen vom Arbeits- und Zeitaufwand.
Die gesamte Problematik wird deutlich, betrachtet man die Auswertung einer Ringuntersuchung des Arbeitsausschusses "Umweltschutz-Analytik" im Chemikerausschuß der GDMB zur Bestimmung niedriger Quecksilbergehalte 10 leistungsfähiger Laboratorien. Die Ergebnisse streuten zwischen 0,5 und 136 ppb[13]. Dabei konnte eindeutig bewiesen werden, daß nicht der arithmetische Mittelwert der Ergebnisse von 35 ppb, sondern der niedrigste Wert von 0,5 ppb dem richtigen Quecksilbergehalt am ehesten entsprach. Diese Werte verdeutlichen die Notwendigkeit einer besseren Methode, die diese Fehlerbreite ausschließt.

Problemstellung

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, eine Methode zu erarbeiten, die es erlaubt, ohne vorherigen zeitraubenden und problematischen Aufschluß, sowie mit minimalem Geräte- und Reagenzienaufwand Quecksilber im Spurenbereich zu bestimmen.
Gleichzeitig sollte die neue Methode auf Arzneimittel - im besonderen auf die in den Monographien von DAB 8[14], Ph.Eur.I[15], Ph.Eur.II[16], Ph.Eur.III[17] dargestellten Arzneimittel mit definiertem Schwermetallgehalt - allen aufgeführten Drogen, sowie einer Serie homöopathischer Quecksilberverbindungen angewandt werden.
Es war damit auch beabsichtigt, der in Ph.Eur.III aufgeführten Monographie über die Atomabsorptionsspektroskopie Impulse im Hinblick auf eine Quecksilberbestimmung zu verleihen.

2. Entwicklung einer Methode zur Quecksilberbestimmung

2.1. Übersicht der bisherigen Bestimmungsmethoden für Quecksilber.

Bis heute sind für die Quecksilberbestimmung verschiedene Methoden erarbeitet worden, sodaß es ausreichend erscheint, an dieser Stelle eine Übersichtstabelle der einzelnen Methoden zu geben.

Tab.1: Vergleich einiger Bestimmungsmethoden und ihr Nachweisvermögen

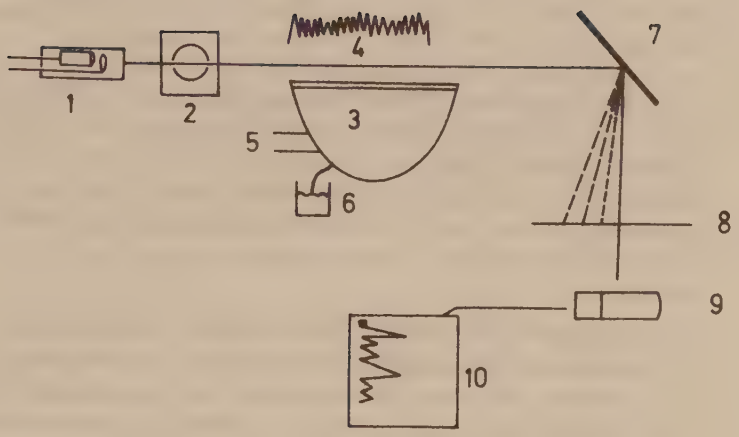
Methode	Nachweisgrenze (g Hg)	Literatur
Gravimetrie	10^{-6}	18
Kolorimetrie	10^{-6}	19
Röntgenfluoreszenz	10^{-6}	20,21
Atomabsorption mit Flamme	10^{-8}	22
Atomabsorption ohne Flamme	10^{-10}	23,24,25
Chelatgaschromatographie	10^{-9}	26,27,28
Emissionsspektralanalyse	10^{-9}	29
Massenspektrometrie	10^{-9}	30
Inverse Voltametrie	10^{-9}	31,32,33
Neutronenaktivierungsanalyse	10^{-9}	34
HF Plasmaanregung mit induktiver Kopplung	10^{-8}	35

Bei allen aufgeführten Methoden treten Fehler auf, die je empfindlicher die Methode ist, um so größer, teilweise sogar exponentiell wirksam werden[13].
Die Atomabsorptionsspektrometrie (AAS) ist immer noch eine der empfindlichsten Methoden für die Quecksilberbestimmung. Am besten geeignet ist die flammenlose AAS mit Anreicherung.

2.2. Bestimmung mit Hilfe der Atomabsorptionsspektrometrie (AAS)

2.2.1. Prinzip der AAS

Das Prinzip der AAS beruht darauf, daß freie Metallelektronen elementspezifisches Licht absorbieren. Bestrahlt man das zu bestimmende Element mit einer Hohlkathodenlampe deren Kathodenmaterial aus dem zu bestimmenden Element besteht, so wird durch Resonanzabsorption die Emission des Hohlkathodenlampen-Spektrums geschwächt. Das geschieht dadurch, daß ein Elektron des zu bestimmenden Metallatoms einen Teil der eingestrahlten Energie absorbiert und entsprechend selbst in einen höheren Zustand versetzt wird.
Die Schwächung der anregenden Energie wird gemessen und ausgewertet.
Der schematische Aufbau eines AAS-Gerätes ist der Abb.2 zu entnehmen.



1 Hohlkathodenlampe HKL	6 Analysenlösung
2 Deuteriumlampe D 2	7 Monochromator
3 Brenner	8 Spalt
4 Flamme	9 Detektor
5 Brenngaszufuhr	10 Schreiber

Abb.2: Funktionsprinzip der AAS mit Flamme[68)]

An Stelle des Brenners können auch andere Geräte in das AAS-Gerät eingebaut werden, die in der Lage sind, Metallatome zu erzeugen. Die Deuteriumlampe dient zur Untergrundkompensation, um die nicht spezifische Lichtabsorption zu kompensieren.

2.2.2. Quecksilberbestimmungen mit und ohne Flamme

Zur Bestimmung des Quecksilbers mittels Flamme saugt man eine Lösung der Probe mit Hilfe des Brenngases in einen Brenner. Dort wird die Probe mit dem Brenngas vermischt, über der Brennerschneide zerstäubt und verbrannt. Durch die Flammentemperatur wird das Quecksilber atomisiert, gelangt in den Strahlengang des AAS-Gerätes und wird da bestimmt. Diese Methode findet heute kaum noch Anwendung, da sie durch eine Reihe von Nachteilen[12,22] sowie durch bedeutend empfindlichere Methoden abgelöst wurde.

Neuere Methoden der Quecksilberbestimmung basieren auf der Grundlage, die Atomisierung durch chemische Zusätze zu erreichen. Atomares Quecksilber leitet man mit Hilfe eines Gasstromes aus der Reduktionslösung in den Strahlengang des AAS-Gerätes.
Poluektov et al.[36] reduzierten eine Hg-Salzlösung mit Zinn(II)-chlorid und trieben das reduzierte Quecksilber durch eine Küvette, die sich im Strahlengang des AAS-Gerätes befand. Auf diesem Prinzip beruhen die zur Zeit hauptsächlich angewandten Methoden.
Zu unterscheiden sind:
- offene Apparatur nach Poluektov[36]
- geschlossene Apparatur nach Hatch und Ott[24]
  (Umwälzmethode - dabei wird das Quecksilber solange in einem geschlossenen Kreislauf durch die Küvette des AAS-Gerätes gepumpt, bis eine maximale Absorption erreicht ist).
- offene Apparatur mit Anreicherung nach Kalb[37]
  in Weiterentwicklung einer Methode nach Vaughn[38]
  (Amalgammethode - diese Methode macht sich zunutze, daß Quecksilber mit den Edelmetallen wie z.B. Gold, Silber und Platin Amalgame bildet.
  Leitet man den atomaren Quecksilberdampf über Gold- oder Silberwolle, so kann man selektiv Quecksilber

als Amalgam abscheiden. Andere flüchtige Probeninhaltsstoffe stören die Bestimmung nicht. Durch die Anreicherung und Konzentrierung des Quecksilbers als Amalgam wird die Empfindlichkeit der Bestimmung erhöht).

Die o.a. Methoden erlauben jedoch nur eine Bestimmung des Quecksilbers, wenn es in einer Form vorliegt, die eine Reduktion zum elementaren Quecksilber zuläßt. Proben in denen das Element in komplex gebundener Form oder als Einschlußverbindung existiert, müssen vor ihrer Bestimmung aufgeschlossen werden.

2.3. Übersicht über bisherige Aufschlußmethoden

Einer der wichtigsten Schritte in der Probenvorbereitung für die Spurenanalyse ist der Einsatz eines geeigneten Probenaufschlusses. In der Literatur werden zahlreiche Aufschlußmethoden dargestellt[10,39], die jedoch nicht alle für die Quecksilberbestimmung geeignet sind. Dies beruht in erster Linie auf der leichten Flüchtigkeit des Quecksilbers und seiner Salze. Ein weiterer Gesichtspunkt für die Anwendung eines bestimmten Aufschlußverfahrens ist durch die Art des Probenmaterials bedingt. Nicht alle Aufschlüsse, die für organisches bzw. biologisch-organisches Probenmaterial ausreichen, sind für anorganisches Probenmaterial geeignet. Die meisten aufzuschließenden Proben bestehen jedoch aus organischen Verbindungen.

Im allgemeinen finden heute Anwendung:

- Die Naßveraschung oder der Naßaufschluß.
  Die Probe wird hierbei mit starken Säuren, meist HNO_3, H_2SO_4, $HClO_4$ mit und ohne Oxidationszusätze wie H_2O_2, meist unter Hitzeeinwirkung in die gewünschte lösliche Form überführt. Um Quecksilberverluste zu vermeiden, arbeitet man in geschlossenen Systemen, die eine

wesentlich höhere Wiederfindungsrate gewährleisten als offene Systeme. Anwendung finden Rückflußapparaturen und verschiedenartige Druckbomben[40,41]. Ein Nachteil der Naßveraschung liegt u.a. darin, daß ein vollständiger Probenaufschluß nicht erreicht wird[42]. Außerdem werden Blindwerte, bedingt durch die verwendeten Geräte und Reagenzien, eingeschleppt. Dies führt besonders im Nano- und Pikogramm-Bereich zu erheblichen Fehlern[43].

- Direkte Verbrennung im Sauerstoff[13] - und Sauerstoff/Wasserstoffstrom[44,45], sowie die Verbrennung oder auch "Kaltveraschung" mit angeregtem Sauerstoff[13,46]. Diese Verfahren gehen auf Hempel[63] und Schöninger[64] zurück; beide entwickelten eine spezielle Methode zur Bestimmung von Halogenen, die auch für die Bestimmung von Quecksilber anwendbar ist. In Weiterentwicklung dieser Methode entstand die Knallgasverbrennung nach Wickbold[65,66]. Dabei wurde die Probe in einem Wasserstoff/Sauerstoffstrom unter Hitzeeinwirkung verbrannt. Seifert[45] kombinierte die Wickboldapparatur mit der flammenlosen Atomabsorption und erzielte 100proz. Wiederfindungsraten. Er mußte jedoch die Verbrennungsgase der Probe in eine Vorlage mit Adsorptionslösung z.B. schwefelsaure $KMnO_4$-Lösung leiten, aus der dann nach dem vorher beschriebenen Verfahren mit Hilfe einer Reduktionslösung Quecksilber bestimmt wird. Der Einsatz von Reagenzien ist auch hier notwendig.
Die Verbrennung mit reinem Sauerstoff in einer Quarzglasapparatur wird von Tölg[13] beschrieben. Die Probe wird hierbei in einer Sauerstoffatmosphäre verbrannt und die flüchtigen Elementspuren an einem Kühlfinger kondensiert und durch Rückflußkochen mit HNO_3 in einem Auffanggefäß gesammelt. Das Quecksilber kondensierte jedoch nur teilweise am Kühlfinger. Eine Verbesserung des Aufschlußverfahrens erzielte Tölg durch die Anwendung von angeregtem Sauerstoff bei der Verbrennung unter gleichzeitiger Amalgamierung des Quecksilbers

mit Hilfe eines Goldnetzes. Nach beendeter Verbrennung wurde das Goldnetz erhitzt, das Quecksilber freigesetzt, zur Emission im "Argonplasma" angeregt und bestimmt.

Unsere Überlegungen zielten darauf hinaus, die Probe in einer Sauerstoffatmosphäre aufzuschließen und direkt - ähnlich wie bei der emissionsspektrometrischen Anordnung nach Tölg - auf einem Goldnetz anzureichern. Das Goldnetz sollte jedoch, im Gegensatz zu einer kontinuierlichen Temperaturerhöhung, sofort in eine Hochtemperaturzone gebracht werden, da wir uns dadurch eine Empfindlichkeitssteigerung versprachen. Außerdem wollten wir das Quecksilber durch flammenlose AAS bestimmen.

2.4. Entwicklung einer Aufschlußapparatur

Die derzeitige Entwicklung der Aufschlußmethoden führt zu Probenaufschlüssen hin, die unter Anwendung reaktiver Gase eine Substanz verbrennen und das freigesetzte Quecksilber entweder direkt oder durch Zwischenschaltung einer Adsorptions-/Reduktionslösung aber auch mit Hilfe einer Amalgamierung bestimmen. Unserer Zielsetzung und der Entwicklung folgend, sollten unsere Versuche mit einer einfachen Verbrennungsapparatur beginnen. Diese Apparatur sollte nachstehende Voraussetzungen erfüllen:

- Aufnahme der Probe
- Verbrennung der Probe im Sauerstoffstrom unter Einwirkung höherer Temperaturen
- Abscheidung des freigesetzten Quecksilbers als Amalgam

Eine einfache Apparatur die diesen Bedingungen entspricht, ist die nachfolgend beschriebene Vorläuferapparatur.

2.4.1. Erfahrungen mit einer einfachen Vorläufer-apparatur

Die Verbrennungsapparatur (Abb.3) besteht aus einem Quarzglasrohr mit seitlichem Sauerstoffeinlaß. Der untere Teil des Quarzrohres ist mit einer Heizwicklung versehen. Die Sauerstoffzufuhr wird über ein Rotameter dosiert. Die Temperatur der Heizwicklung ist über ein Potentiometer bis ca. 1000°C regulierbar. Die Probe wird mit Hilfe eines Verbrennungsstabes in die Temperaturzone des Verbrennungsgerätes gefahren. In einer nachgeschalteten "Goldpille" - bestehend aus einem Goldrohr mit Goldnetzfüllung - wird das bei der Verbrennung freigesetzte Quecksilber als Amalgam gebunden.

Nach beendeter Verbrennung wird die Goldpille mit Hilfe eines Ausheizstabes in die Ausheizapparatur (Abb.4) gebracht. Ausheizapparatur und Ausheizstab sind baugleiche Geräte wie Verbrennungsapparatur und Verbrennungsstab. Die Ausheizapparatur ist über eine Schliffverbindung mit der Quarzküvette eines handelsüblichen Hg-As-Se-Zusatzes, der zur Quecksilberbestimmung nach der Kaltdampfmethode dient, verbunden. Das Quecksilber wird jetzt jedoch durch eine Argonströmung in die Küvette des Zusatzes gespült und vermessen.

Zur Erprobung des Verbrennungsgerätes wurden verschiedene Arzneistoffe verbrannt. Dabei wurde die Sauerstoffströmung mit 200 ml/min konstant gehalten, während die Temperatur langsam von Raumtemperatur auf 800°C gesteigert wurde. Es fiel auf, daß sich die Substanzen oberhalb der Temperatur ihres Schmelzpunktes entzündeten und die Verbrennung sehr rasch, unterschiedlich und unkontrollierbar ablief. Bei Substanzeinwaagen über 100 mg entstand ein derart hoher Druck, daß die an das Gerät angeschlossene Goldpille und teilweise auch der Verbrennungsstab aus der Apparatur geschleudert wurden. Es wurde daraufhin die Sauerstoffzufuhr erhöht, um über eine erhöhte

Strömungsgeschwindigkeit die Verbrennungsprodukte schneller abzuführen und damit eventuell dem hohen Druck auszuweichen. Diese Methode erwies sich jedoch als unbefriedigend.

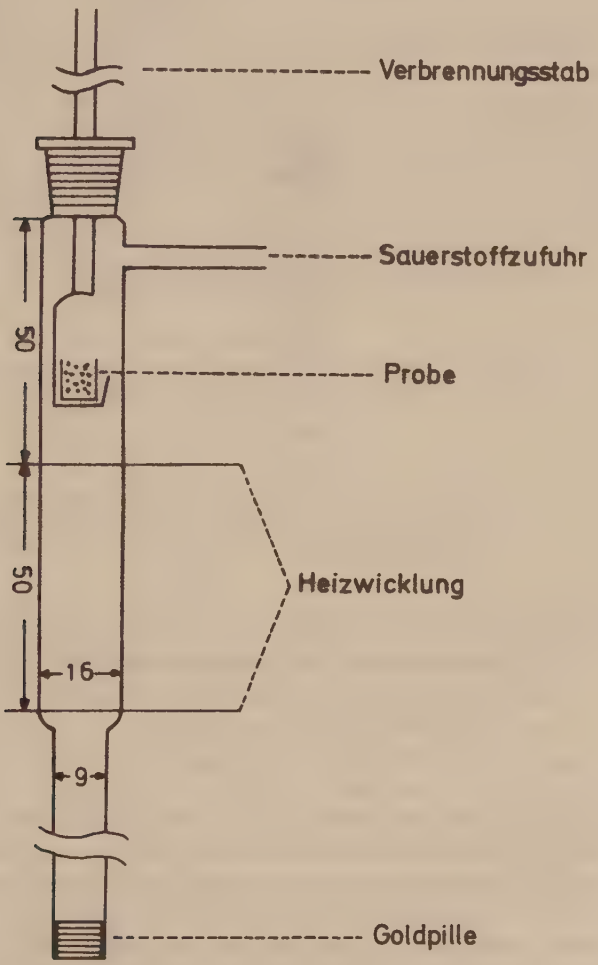


Abb.3: Verbrennungsapparatur zur Substanzverbrennung mit nachgeschalteter Goldpille (Längenangaben in mm)

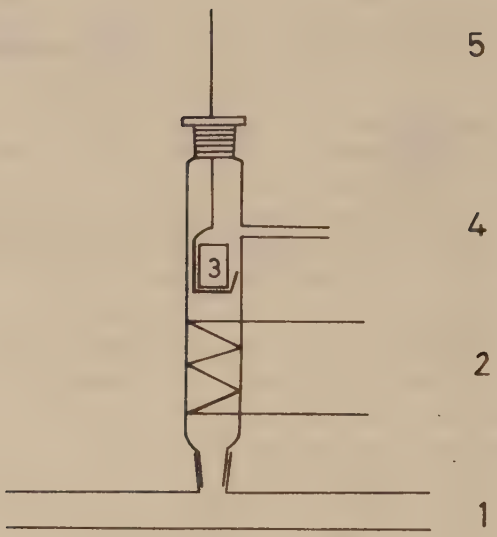


Abb.4: Ausheizapparatur für die Quecksilberbestimmung
1 Quarzküvette des Hg-As-Se-Zusatzes;
2 Heizwicklung; 3 Goldpille; 4 Argonzufuhr;
5 Ausheizstab.

Bessere Ergebnisse würden mit einem anderen, neu entwickelten Verbrennungsstab (Abb.5) erzielt. Er bot zusätzlich die Möglichkeit den Sauerstoff durch den Quarzstab zu leiten. Die Verbrennungsgase konnten auf diese Weise besser abgeführt werden. Die nunmehr auftretenden Drucke reichten nicht mehr aus, um die Goldpille oder den Verbrennungsstab aus der Apparatur zu schleudern.

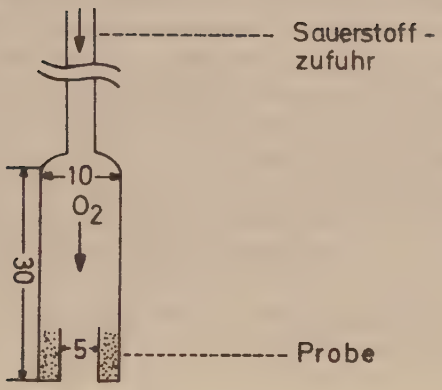


Abb.5: Verbrennungsstab mit zusätzlicher Sauerstoffzufuhr (Längenangaben in mm)

Im weiteren Verlauf der Versuche wurde der Sauerstoff mit einer Strömungsgeschwindigkeit von 400 ml/min gefahren.

Eine weitere Schwierigkeit zeigte sich darin, daß außer dem Quecksilber auch andere Verbrennungsprodukte von der Goldpille festgehalten wurden, die die spätere Messung im AAS-Gerät sehr stark störten. Es galt daher diese Störprodukte aus der Goldpille zu entfernen. Hierzu bot sich, neben der Möglichkeit, Störprodukte über Filter abzufangen, die Anwendung von Lösungsmitteln zur Reinigung der Goldpille an. Als Filter wurden Aktivkohle und Quarzwolle eingesetzt. Jedoch lieferten weder Aktivkohle noch Quarzwolle befriedigende Ergebnisse; u.a. kam es zu einem Strömungsrückstau und damit zu einer unerwünschten Druckerhöhung während der Verbrennung.

Als Lösungsmittel wurden verschiedene organische Stoffe wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Chloroform, Aceton, Petrolether und Dioxan verwendet. Als nachteilig erwiesen sich die hohen Quecksilberblindwerte der Lösungsmittel. Tab.2 gibt einen Überblick über die Quecksilbergehalte der o.a. Lösungsmittel. Die besten Eigenschaften die Störprodukte zu entfernen besaß Aceton. Überraschenderweise besitzt selbst Aceton p.A. so hohe Quecksilbermengen, daß eine Anwendung ohne vorherige Reinigung nicht möglich war. Petrolether mit einem nicht nachweisbaren und Chloroform mit einem geringen Quecksilbergehalt erwiesen sich als ungeeignet die störenden Verbrennungsprodukte aus der Goldpille herauszuwaschen.

Tab.2: Quecksilbergehalt einiger organischer Lösungsmittel

Lösungsmittel	Quecksilbergehalt in /ug/kg
Petrolether	nicht nachweisbar
Chloroform	6
Isopropanol	8
Aceton (Chemikalienausgabe des Institutes)	9
Ethanol	17
Aceton p.A.	25
Methanol	28
Dioxan	78

Im weiteren Verlauf der Bestimmung wurde die Goldpille mit einer konstanten Menge gereinigtem Aceton gespült und bei 100°C getrocknet.

Zur Bestimmung des Quecksilbers wird die Goldpille, im Gegensatz zu den bisher bekannten Bestimmungsmethoden nach dem Amalgamverfahren, in eine schon bestehende Hochtemperaturzone gebracht. Das Quecksilber wird dadurch schlagartiger aus der Amalgambindung freigesetzt.
Abb.6 zeigt die Abhängigkeit der Peakhöhe von der Ausheiztemperatur und der Argonströmung. Aus der Abbildung geht hervor, daß bei höheren Ausheiztemperaturen und niedrigen Argonströmungen maximale Empfindlichkeit erreicht wird.

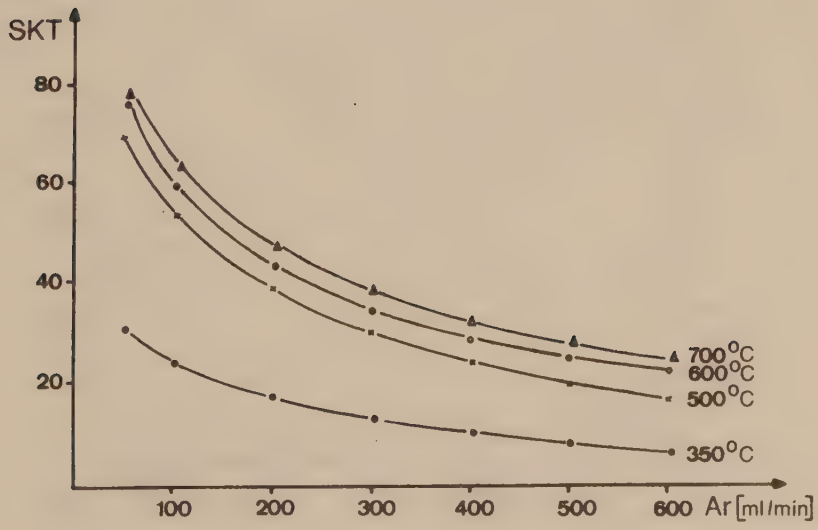


Abb.6: Einfluß der Argonströmung auf die Peakhöhe bei verschiedenen Temperaturen

Bei Argonströmungen unterhalb von 50 ml/min traten sehr starke Abweichungen der einzelnen Werte auf. Es wird angenommen, daß eine zu geringe Argonströmung das Quecksilber nicht sofort quantitativ in die Küvette spült. Andererseits führen niedrige Strömungsgeschwindigkeiten zu einer höheren Empfindlichkeit, da die Verweilzeit des Quecksilbers in der Küvette am längsten ist und damit zu einer Konzentrationserhöhung führt.

Im weiteren Verlauf der Versuche wurde mit einer Argonströmung von 50 ml/min sowie bei einer Temperatur von 700°C gearbeitet.

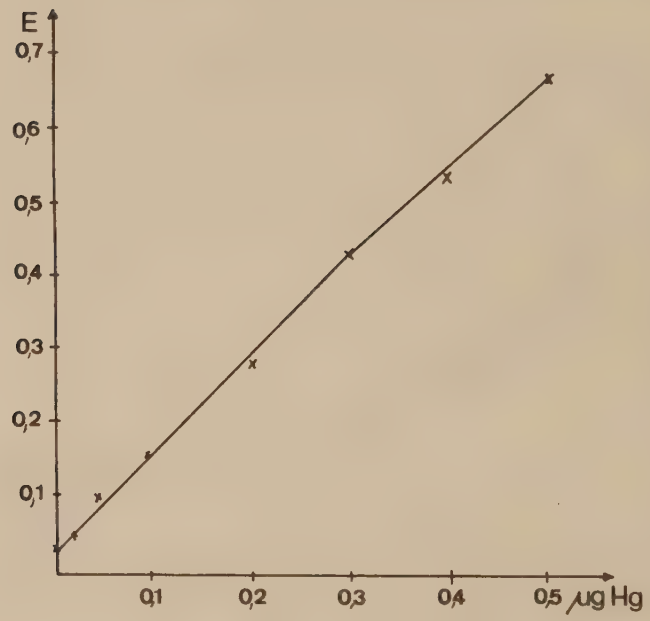


Abb.7: Eichgerade mit 10 ppm Quecksilberstandard

Nachdem die optimalen Geräteparameter ermittelt wurden, sollte die Reproduzierbarkeit der Methode überprüft werden.
Zur Ermittlung der Linearität wurden Standardlösungen von 1 und 10 ppm Hg hergestellt. Es wurden jeweils 2,5 - 50 µl in den Verbrennungsstab gespritzt und im Sauerstoffstrom verbrannt. Anschließend wurde die Goldpille mit 2 ml Aceton gespült und im Ausheizgerät ausgeheizt. Eine lineare Beziehung konnte sowohl im Bereich 0 - 1 Extinktion (Abb.7) als auch im Bereich 0 - 0,1 Extinktion (Abb.8) erstellt werden. In Abb.7 nimmt die Steigung der Geraden oberhalb einer Extinktion von 0,4 geringfügig ab.

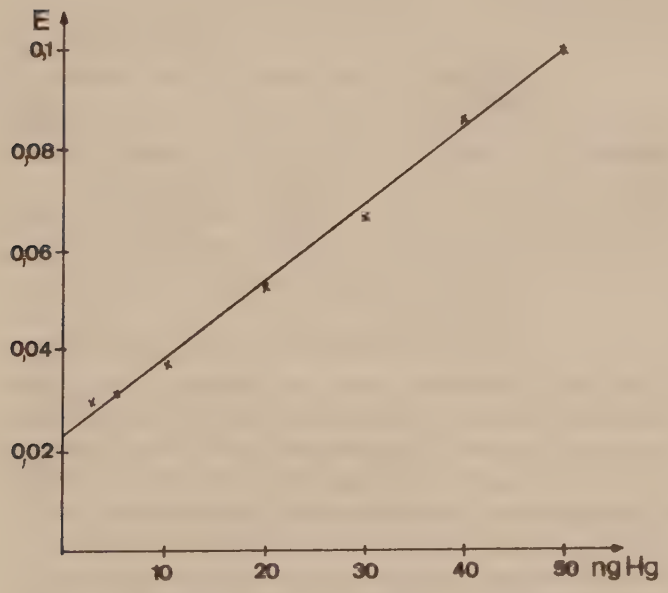


Abb.8: Eichgerade mit 1 ppm Quecksilberstandard

Das ist darauf zurückzuführen, daß der Sättigungsdampfdruck des Quecksilbers in der Küvette fast erreicht ist und damit eine Abweichung vom Lambert-Beer'schen Gesetz erfolgt.

Zur Ermittlung der Standardabweichung wurden 20 µl einer 10 ppm Quecksilberstandardlösung im Sauerstoffstrom verbrannt. Es wurden 10 Messungen mit 3 verschiedenen Goldpillen durchgeführt.

Tab.3: Standardabweichung für 3 verschiedene Goldpillen

	N Anzahl d. Best.	$\bar{x}$ (SKT)	s	s_{rel} in %
Goldpille 1	10	30,44	3,27	10,7
Goldpille 2	10	28,26	2,64	9,3
Goldpille 3	10	28,85	2,97	10,3

Die rel. Standardabweichungen mit durchschnittlich 10% bei 200 ng Hg waren sehr hoch. Die Ursache dieser hohen Standardabweichung war sowohl in einer unvollständigen Verbrennung als auch in einer unvollständigen Amalgambildung zu sehen. Die noch größeren Standardabweichungen beim Aufschluß einiger Arzneistoffe bestätigten diese Vermutung. Auch die Verbrennungsrückstände in der Goldpille deuteten auf eine unvollständige Verbrennung hin. Das Problem lag darin, daß die Verbrennung, sobald sich die Substanz entzündet hatte, nicht mehr kontrollierbar war. Außerdem belegten die Verbrennungsprodukte die Goldpille und führten damit zu einer unvollständigen

Amalgamierung. Die Kopplung der Verbrennungsapparatur mit einer zweiten Verbrennungsapparatur zum Zwecke einer Nachverbrennung lieferte bessere Resultate. Die störenden Verbrennungsrückstände konnten deutlich reduziert werden.

2.4.2. Überlegungen zur Verbesserung der Vorläuferapparatur

Obwohl die Nachverbrennung zu annehmbaren Ergebnissen führte, besaß die Apparatur doch einige Mängel:

- einen zu geringen Probeneinsatz; die Aufnahmekapazität des Verbrennungsstabes liegt je nach Substanzart bei maximal 150 mg,
- eine unkontrollierbare Verbrennung,
- eine nicht optimal regulierbare Sauerstoffströmung; so muß bei höheren Einwaagen mit großen Strömungsgeschwindigkeiten gefahren werden, damit kein zu großer Druck im Verbrennungsraum entsteht. Jedoch gerade bei höheren Einwaagen sollte mit geringeren Strömungsgeschwindigkeiten gearbeitet werden, damit das Reaktionsgemisch möglichst lange im Verbrennungsraum bleibt und vollständig aufgeschlossen wird.

Es wurde daher nach einer Möglichkeit gesucht, größere Mengen einer Substanz zu verbrennen. Die Aufnahmekapazität sollte auf 1,0 g erhöht werden. Damit wäre eine Quecksilberbestimmung in Substanzen durchführbar, die vorher unterhalb der Nachweisgrenze lagen. Eine kontrollierbare Verbrennung schien uns nur durch Sauerstoffausschluß durchführbar zu sein. Die Realisierung unserer Überlegungen sollte in der Pyrolyse einer Probe im Inertgasstrom liegen. Die direkte Pyrolyse fester Substanzen haben Wenninger und Jones[47,48] beschrieben. Die Proben wurden bei 650°C in einem Stickstoffstrom pyrolysiert.

Vor der eigentlichen Quecksilberbestimmung mußten störende Verbrennungsprodukte aus dem Gasstrom durch Zwischenschaltung verschiedener Filtersysteme entfernt werden. Wir wollten zu diesem Zweck, basierend auf unseren bisherigen Erfahrungen, eine Nachverbrennung an die Pyrolyse schalten. Die Nachverbrennung der Pyrolyseprodukte sollte im Sauerstoffstrom durchgeführt werden.
Dies führte zur Entwicklung der in 2.4.3. beschriebenen Verbrennungsapparatur.

2.4.3. Beschreibung einer neuen Aufschlußapparatur

Die Aufschlußapparatur (Abb.9) wurde aus den Überlegungen in 2.4.2. heraus aus dem Vorläufer (Abb.3) entwickelt. Sie besteht aus Quarzglas und ist unterteilt in Pyrolyseraum und Nachverbrennungsraum. Die Substanz wird in den Verbrennungsstab eingewogen und bei langsamer Temperatursteigerung unter Argonbegasung zur Pyrolyse gebracht. Die Temperatur während der Pyrolyse kann bis 1200°C gesteigert werden. Die Pyrolyseprodukte gelangen in den Nachverbrennungsraum und werden hier im Sauerstoffstrom bei Temperaturen um ebenfalls 1200°C vollständig aufgeschlossen. Durch das Wasserstrahlpumpenprinzip gelangt in keinem Fall Sauerstoff vom Nachverbrennungsraum in den Pyrolyseraum. Erst über einen Dreiwegehahn wird nach beendeter Pyrolyse Sauerstoff zur Entfernung von Verbrennungsrückständen in den Pyrolyseraum geleitet.

Zur Austestung der neuen Apparatur wurden verschiedene Substanzen mit unterschiedlichen Quecksilbergehalten pyrolysiert und gleichzeitig der Nachverbrennung im Sauerstoffstrom unterzogen. Dabei wurde die Temperatur im Pyrolyseraum von 20°C bis zum Schmelzpunkt der Substanz, soweit dieser bekannt oder definiert war, langsam gesteigert. Dabei zeigten die verschiedenen Substanzen aus dem Arzneimittelbereich unterschiedliche Pyrolyseverhalten.

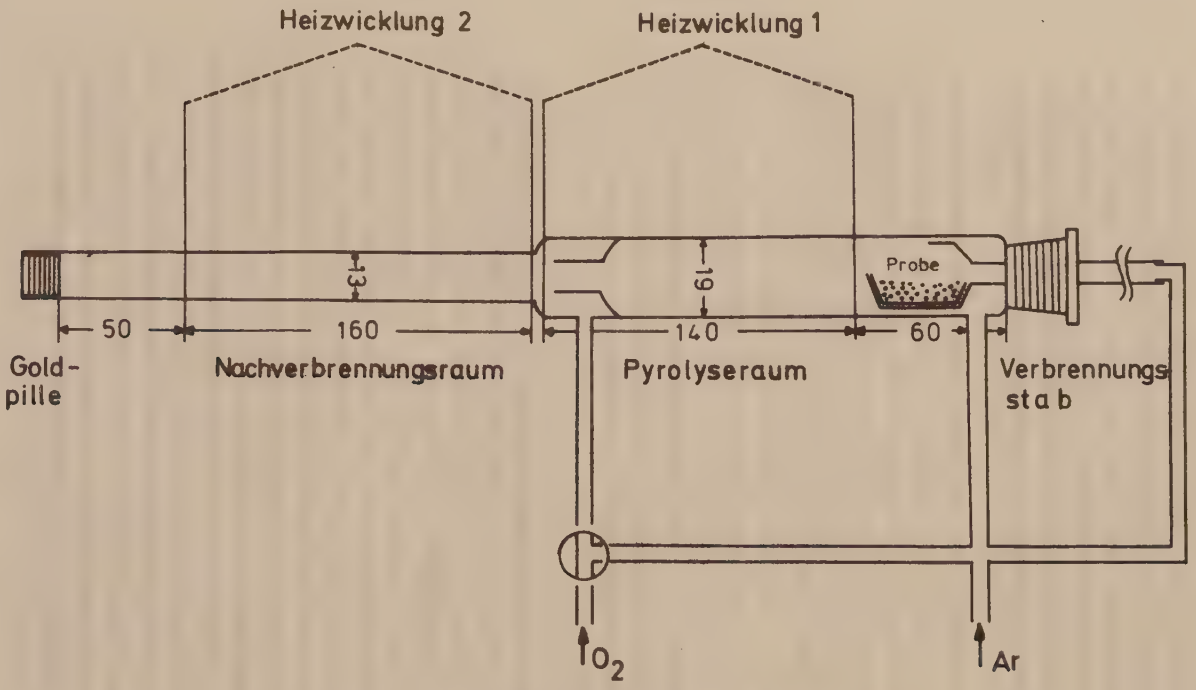


Abb.9: Neuentwickelte Verbrennungsapparatur
Längenangaben in mm

Bei den homöopathischen quecksilberhaltigen Verreibungen, die in der Hauptsache aus Laktose bestehen, trat oberhalb der Schmelztemperatur der Laktose, wahrscheinlich auf Grund der Karamelisierung, eine langsame Pyrolyse ein. Acetylsalicylsäure z.B. ging oberhalb ihres Schmelzpunktes sehr rasch in den Gaszustand über und entzündete sich unter Bildung eines langgezogenen feurigen Strahls im Nachverbrennungsraum. Jedoch konnte auch in solchen Fällen durch Variation von Temperatur, Argon- und Sauerstoffströmung ein optimaler Aufschluß der Substanz erreicht werden. Erfreulicherweise befanden sich auch keinerlei Verbrennungsrückstände in der nachgeschalteten Goldpille, die die anschließende Messung stören konnten. Die Acetonreinigung entfiel somit.
Zur Ermittlung der Leistungsfähigkeit der neuen Verbrennungsapparatur wurde die Standardabweichung bestimmt.

Tab.4: Standardabweichung für 3 verschiedene Goldpillen und 50 ng Quecksilber

	N Anzahl d. Best.	$\bar{x}$ (SKT)	s	s_{rel} in %
Goldpille 1	8	30,6	3,58	11,7
Goldpille 2	10	28,8	2,46	8,5
Goldpille 3	10	30,2	3,10	10,3

Aus diesen Standardabweichungen ergibt sich keine Verbesserung gegenüber den Standardabweichungen, die mit der Vorläuferapparatur erzielt wurden.
Berücksichtigt man jedoch die Konzentrationsunterschiede der Standardlösungen die zur Ermittlung der Standardabweichungen dienten (200 ng Quecksilber für die Vorläuferapparatur - 50 ng Quecksilber für die neue Aufschlußapparatur)

in Abhängigkeit der Peakhöhen (Mittelwerte), so ist eine Empfindlichkeitssteigerung um Faktor 4 festzustellen. Daraus ergibt sich aber auch, daß bei früheren Bestimmungen ein Teil des Quecksilbers nicht erfaßt wurde. Die Ursache ist einmal wie schon dargestellt in einer unvollständigen Verbrennung mit der Vorläuferapparatur als auch möglicherweise in einer unvollständigen Amalgambildung zu sehen. Daher sollte im folgenden untersucht werden, ob tatsächlich eine quantitative Abscheidung des Quecksilbers an der Goldpille erfolgt und inwieweit die Amalgamierung optimiert werden kann.

2.4.4. Die Amalgambildung

Das durch den Aufschluß freigesetzte Quecksilber wurde wie schon beschrieben in der nachgeschalteten Goldpille als Amalgam gebunden. Dabei ist es wichtig, daß die Amalgambildung bei niedrigen Temperaturen erfolgt, da oberhalb von 250°C das Amalgam schon wieder zerstört wird. Kunert et al.[49] führen die Amalgambildung bei Raumtemperatur durch. Um die heißen Verbrennungsgase abzukühlen, wurde zwischen Nachverbrennungsraum und Amalgambildner ein Kühler geschaltet. Der Kühler erwies sich jedoch als nachteilig, da durch Wasserkondensation vor der Goldpille Quecksilber mitgerissen wurde und einer Amalgamierung entging. Es erhebt sich somit die Forderung, daß das quecksilber- und wasserdampfhaltige Gasgemisch die Goldpille mit 100°C passiert. Um diese Bedingung zu erfüllen, wurde die Goldpille über eine Teflonverbindung soweit hinter den Nachverbrennungsraum gebracht, daß gerade eine Temperatur von 100°C gegeben war. Ein weiterer Gesichtspunkt bestand hinsichtlich der Eigenschaft und Kapazität verschiedener Edelmetalle in Bezug auf ihr Amalgambildungsvermögen.

In der Literatur sind verschiedene Amalgambildner auf ihre Eigenschaften untersucht worden. Kunert et al.[49] prüften Gold- und Silberdraht, Gold- und Silberasbest sowie Platin- und Palladiumasbest. Die besten Ergebnisse erzielten sie mit Gold- und Silberdraht und dem selbst hergestellten Goldasbest. Dazu wurden Asbestfasern mit einer Goldchloridlösung getränkt, anschließend getrocknet und das Goldchlorid bei 200°C im Wasserstoffstrom reduziert.
Ein weiterer Unterschied besteht in den differierenden Mengen in denen der Amalgambildner eingesetzt wird. Jörison[12] verwendete 5 g Silberwolle, Matthes et al.[50] 0,1 g Silberwolle, Kaiser et al.[46] 0,2 g eines Golddrahtgewebes (90% Au, 10% Pt) bzw. 20 mg goldbedampfte Quarzwolle, Kalb[37] 7 - 10 g Silberfolie, während Kunert[49] seine Amalgambildner in 1 cm dicken Lagen einsetzte. Entscheidend ist wohl auch die Kapazität des Amalgambildners. Es kann angenommen werden, daß die Amalgambildung in erster Linie an der Oberfläche des Amalgambildners stattfindet und damit die Kapazität einer sehr feinen Silber- oder Goldwolle weitaus größer ist, als die einer Silberfolie.

Verhalten verschiedener Amalgambildner

In einem weiteren Versuch wurden verschiedene Amalgambildner mit unterschiedlichen Kapazitäten auf ihre Brauchbarkeit überprüft.
Untersucht wurden:

- Graphitrohr mit 0,8 g Silberwolle
- Verbrennungsstab (Abb.5) mit 0,5, 1,0 und 1,5 g Silberwolle
- Verbrennungsstab mit 0,5, 1,0 und 1,5 g Goldwolle
- Verbrennungsstab mit 20, 50 und 100 mg goldbedampfter Quarzwolle

- Verbrennungsstab mit 0,5 und 1,0 g goldbeschichtetem Kieselgur.

Die eingesetzte Menge Amalgambildner wurde durch das Füllvolumen der Aufnahmevorrichtung (Verbrennungsstab) beschränkt. Der Verbrennungsstab nahm maximal 1,5 g Silberwolle bei loser Packung auf. Dichtere Packungen boten einen zu großen Strömungswiderstand bei der Verbrennung und bewirkten dadurch einen Rückstau der Verbrennungsgase, besonders bei niedrigen Argon/Sauerstoffströmungen. Gute Ergebnisse wurden mit der Silber- und Goldwolle erzielt. Nachteilig wirkte sich das allmähliche Zusammensintern der Silber- und Goldwolle bei hohen Temperaturen aus. Die goldbedampfte Quarzwolle blieb auch bei Temperaturen über 700°C "elastisch", sackte aber bei Einwirkung von Feuchtigkeit zusammen. Dieser Umstand als auch ihre geringe Kapazität macht sie unbrauchbar. Goldbeschichtetes Kieselgur ist ebenfalls weniger gut geeignet, da es einen zu hohen Strömungswiderstand besitzt.
Ein Maß für die Beurteilung der Amalgambildner war die Peakhöhe und Standardabweichung unter konstanten Verbrennungsbedingungen.

Tab.5: Vergleich verschiedener Amalgambildner

Amalgambildner	Anzahl d. Bestimmungen	$\bar{x}$	s	s_{rel} in %
Graphitrohr	8	32,3	1,65	5,1
Silberwolle				
0,5 g	10	34,2	0,80	2,3
	10	33,1	1,03	3,1
	10	31,0	1,30	4,2
1,0 g	10	38,2	0,53	1,4
	10	36,3	0,58	1,6
	10	36,7	0,48	1,3
1,5 g	10	33,2	0,89	2,7
	10	32,5	0,94	2,9
	10	31,6	0,61	1,9
Goldwolle				
0,5 g	10	28,1	1,12	4,0
1,0 g	10	32,0	0,84	2,6
1,5 g	10	31,2	0,87	2,8

Im Vergleich der Standardabweichungen und der Peakhöhen, liefert der mit 1,0 g Silberwolle beschickte Verbrennungsstab die besten Resultate. Im übrigen fällt auf, daß sich die Peakhöhen der mit gleicher Menge Silberwolle gefüllten Stäbe bis zu 10% voneinander unterscheiden. Der Grund liegt in der unterschiedlichen Packung der einzelnen Stäbe (vgl. 2.4.6., S. 44).

Einfluß der Strömungsgeschwindigkeit von Argon und Sauerstoff auf die Amalgambildung

Nimmt man an, daß die Kontaktzeit des Quecksilberdampfes am Amalgambildner ebenfalls einen gewissen Einfluß auf die quantitative Amalgambildung besitzt, so müßte die Gasdurchflußrate bzw. die Strömungsgeschwindigkeit von Argon und Sauerstoff während des Verbrennungsvorganges von Bedeutung sein. Diese Annahme wurde im Versuch bestätigt.
In Abb.10 wurde die Argonströmung von 50 ml/min auf 400 ml/min gesteigert. Die Sauerstoffströmung wurde mit 100 ml/min konstant gehalten. Die beiden Verbrennungsstäbe mit 0,5 und 1,0 g Silberwolle besitzen eine Kapazität bis zu einer Gesamtströmung von 200 ml/min. Erhöht man die Strömungsgeschwindigkeit von Argon und Sauerstoff, so ist die Verweilzeit des Quecksilberdampfes an der Silberwolle zu kurz und das Quecksilber wird nicht mehr quantitativ abgeschieden. Die Kapazität für 1,5 g Silberwolle liegt bei 300 ml/min.
Gleichzeitig ist in Abb.10 erkennbar, daß mit Zunahme der Silberwolle die Peakhöhe und damit die Empfindlichkeit abnimmt. Das läßt sich dadurch erklären, daß kleinere Mengen Silberwolle im Ausheizgerät schneller erhitzt werden, und damit das Amalgam eher zerstört und das Quecksilber schneller freigesetzt wird. Kleinere Mengen Silberwolle bilden in dem definierten Volumen des Verbrennungsstabes eine lose Packung und werden daher von der Wärme schneller durchsetzt.

Als optimale Bedingungen gelten:

- Füllung der Verbrennungsstäbe mit Silberwolle in loser Packung, um größere Empfindlichkeit sowie geringen Strömungswiderstand zu erreichen,
- höhere Einwaagen zu Gunsten größerer Kapazität.

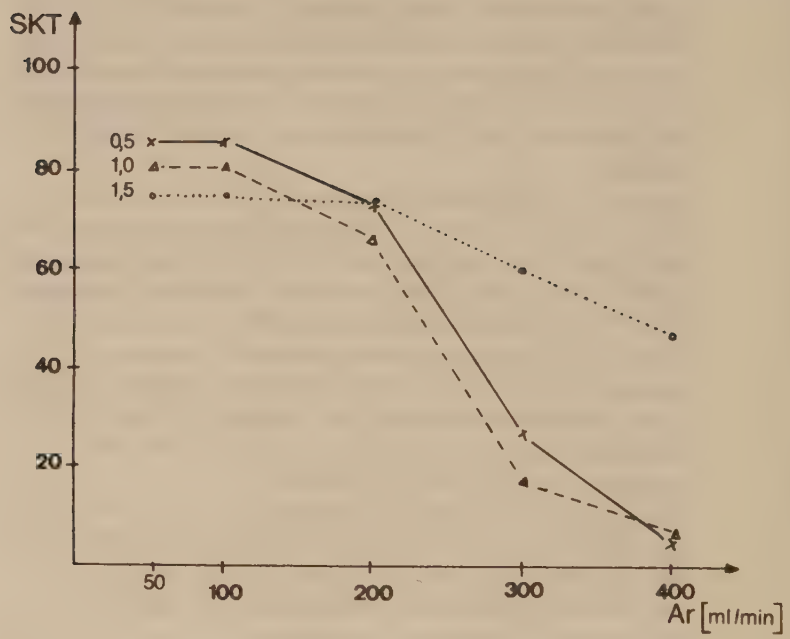


Abb.10: Einfluß der Argonströmung auf die Amalgambildung

Berechnet man das Gewicht der Silberwolle pro Volumen so ergibt sich für:

0,5 g Silberwolle	0,212 g/cm^3
1,0 g Silberwolle	0,425 g/cm^3
1,5 g Silberwolle	0,637 g/cm^3

Höhere Einwaagen bei niedrigen g/cm^3-Werten sind durch Volumenvergrößerung des Verbrennungsstabes möglich. Abb.11 zeigt den neuen Quarzstab für die Aufnahme des Amalgambildners.

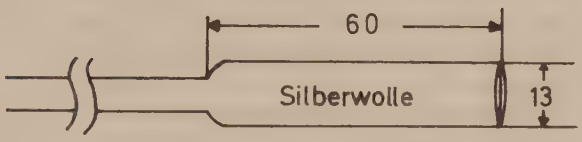


Abb.11: Quarzstab für die Aufnahme des Amalgambildners (Längenangaben in mm)

Das Volumen des Quarzstabes beträgt 8 cm^3. Der g/cm^3-Wert bei einer Füllung mit 1,5 g Silberwolle ist 0,19 g/cm^3. Um den neuen Quarzstab ausheizen zu können, mußte das Ausheizgerät vergrößert werden. Das Konstruktionsprinzip blieb erhalten.

Temperaturanstieg im Quarzstab während der Amalgambildung

Der vergrößerte Quarzstab hatte außerdem den Vorteil, daß innerhalb der Silberwolle ein hoher Temperaturgradient bestand. Wie bereits schon dargelegt, ist es für die Amalgambildung entscheidend, daß der bei der Verbrennung entstehende Wasserdampf nicht vor dem Amalgambildner kondensiert, da ansonsten mit Quecksilberverlusten gerechnet werden muß.

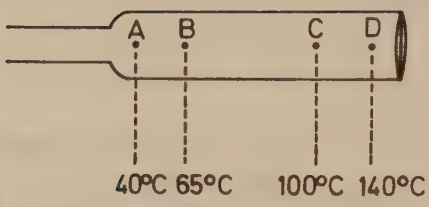


Abb.12: Quarzstab mit Temperaturpunkten

Unter den gegebenen Aufschlußbedingungen, 1000°C im Nachverbrennungsraum bei einer Gesamtargon-/Sauerstoffströmung von 300 ml/min, und bei einer Entfernung des Amalgambildners zum Nachverbrennungsraum von 5 cm, kann man im Punkt D des Quarzstabes einen Temperaturanstieg auf maximal 140°C verzeichnen (Abb.12). Auf Grund des Temperaturabfalls im Bereich C - B findet hier die hauptsächliche Kondenswasserbildung statt.

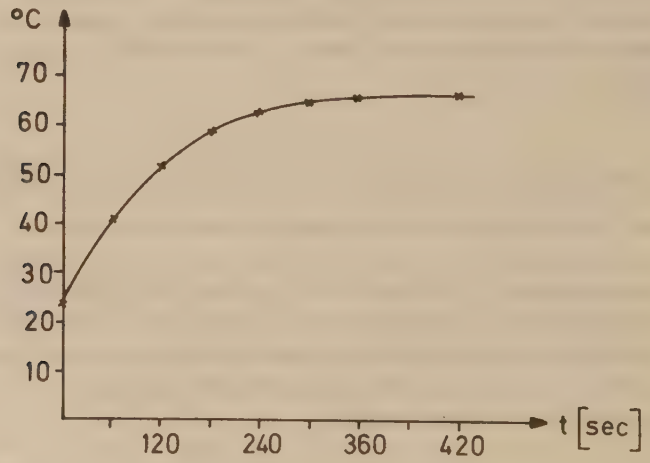


Abb.13: Temperaturanstieg im Punkt B des Quarzstabes

Abb.13 zeigt den Temperaturanstieg im Punkt B. Die maximale Temperatur von ca. 65°C ist nach 360 Sekunden erreicht und bleibt dann konstant. Unter diesen Bedingungen kann mit einer optimalen Amalgambildung gerechnet werden.
Beim Ausheizen des gebildeten Amalgams erhielten wir Empfindlichkeitseinbußen in der Peakhöhe, bedingt durch das in der Silberwolle befindliche Kondenswasser, da erst nach dessen Verflüchtigung das Quecksilber freigesetzt wurde. Zur Entfernung des störenden Kondenswassers beließen wir den Quarzstab so lange an der Verbrennungsapparatur, bis die Silberwolle durch die warme Argon-/Sauerstoffströmung restlos getrocknet war. Eine weitere Möglichkeit war das Trocknen der Silberwolle im Trockenschrank bei Temperaturen von 100-120°C. Dabei stellten wir fest, daß durch den Trocknungsvorgang Quecksilberverluste auftraten. Je länger die Silberwolle der Gasströmung bzw. den Trockenschranktemperaturen ausgesetzt war, um so geringer wurden die Quecksilberwerte. Nach einer bestimmten Zeit erhielten wir konstante Werte.

2.4.5. Quecksilberverluste

In Abb.14 ist die Abhängigkeit der von der Silberwolle festgehaltenen Quecksilbermenge zur Verbrennungsdauer/Trocknungszeit wiedergegeben. Bei einer Argonströmung von 200 ml/min und einer Sauerstoffströmung von 100 ml/min mißt man den höchsten Quecksilberwert nach 2 Minuten. Dieser Wert nimmt ab, bis nach ca. 6 Minuten ziemlich konstante Werte erhalten werden. Bezogen auf den maximalen Wert, ist ein Quecksilberverlust von ungefähr 14% zu registrieren. Auch beim Trocknen im Trockenschrank findet man als Endwert 86% des Zweiminutenwertes.

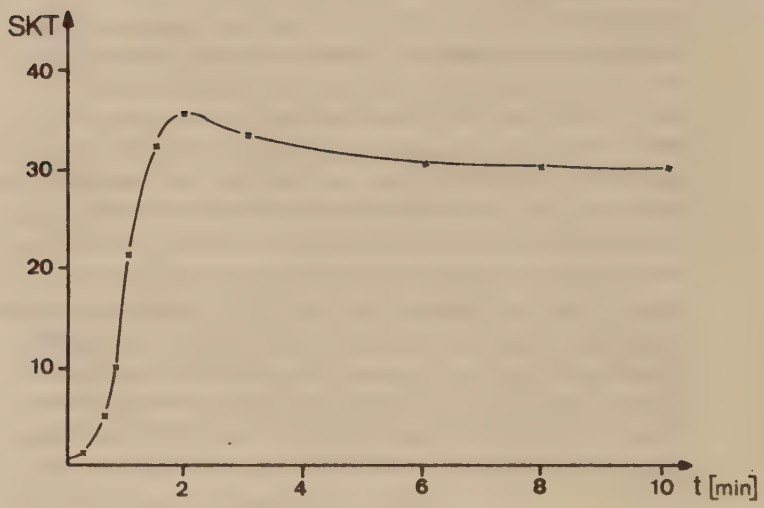


Abb.14: Quecksilberverluste in Abhängigkeit zur Verbrennungsdauer

Zur Klärung der Quecksilberverluste wurde ein Quarzstab mit dem maximalen Wert (Zweiminutenwert) bei Zimmertemperatur in die Ausheizvorrichtung eingeführt, und die Temperatur im Ausheizgerät langsam auf 220°C gesteigert. Bis zu dieser Temperatur ist keine Zerstörung des eigentlichen Amalgams zu erwarten. Beachtet man die Schreiberlinie (Abb.15), so stellt man fest, daß bei einer Temperatur um 100°C der Schreiber die Grundlinie verläßt. Es wird langsam Quecksilber freigesetzt. Nach knapp 5 min ist die Quecksilberfreigabe beendet und der Schreiber auf die Grundlinie zurückgekehrt. Erhöht man nun die Ausheiztemperatur auf 700°C, so erfolgt der eigentliche Quecksilber-Peak.

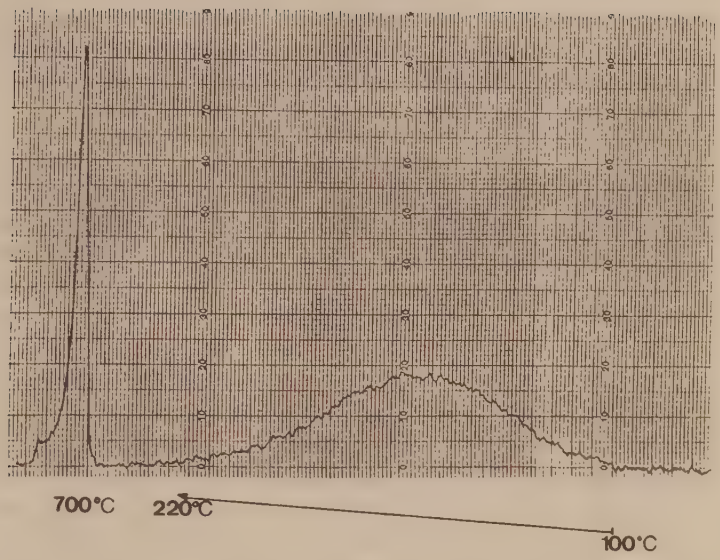


Abb.15: Quecksilberverluste während der Trocknung

Wiederholt man den Versuch mit einem Quarzstab der zuvor getrocknet wurde und damit konstante Quecksilberwerte aufweist, so ist kein Abdriften des Schreibers zu beobachten.

Möglicher Einfluß der Salpetersäurekonzentration

Nach Hoover[51] und Adrian[52] können Stickoxide die Quecksilberbestimmung stören, da sie ebenfalls bei 253,4 nm absorbieren. In den bisher verwendeten Standardlösungen, die nach den allgemeinen Literaturangaben hergestellt wurden, liegt das Quecksilber als $Hg(NO_3)_2$ vor; zudem wurde die Lösung 10%ig mit HNO_3 Suprapur angesäuert.

Um auszuschließen, daß die höheren Quecksilberpeaks auf eine unspezifische Absorption nitroser Gase zurückzuführen sind, überprüften wir den Einfluß unterschiedlich stark angesäuerter Standardlösungen (Abb.16)

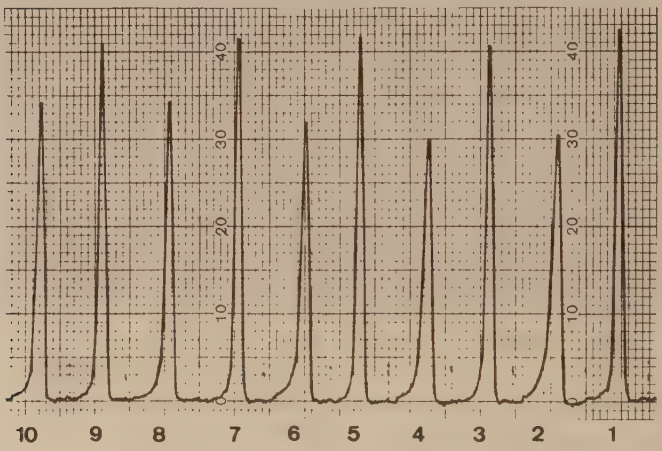


Abb.16: Einfluß der HNO_3-Konzentration

Peak Nr.	HNO_3-Zusatz	Verbrennungszeit
1	0,1 ml/10 ml	1 min
2	0,1 ml/10 ml	5 min
3	0,2 ml/10 ml	1 min
4	0,2 ml/10 ml	5 min
5	0,5 ml/10 ml	1 min
6	0,5 ml/10 ml	5 min
7	1,0 ml/10 ml	1 min
8	1,0 ml/10 ml	5 min
9	2,0 ml/10 ml	1 min
10	2,0 ml/10 ml	5 min

Die Werte für salpetersaure wäßrige Lösungen ohne Quecksilberstandard entsprachen den üblichen Blindwerten. Eine Störung durch nitrose Gase ist somit nicht zu beobachten.

Einfluß der Argon und Sauerstoffströmung

Der Einfluß der Gesamtströmungsgeschwindigkeit von Argon und Sauerstoff auf die Amalgambildung wurde in Kapitel 2.4.4. dargestellt. Das Ergebnis dieser Untersuchungen hat gezeigt, daß bei zu großen Strömungsgeschwindigkeiten der Verbrennungsgase keine vollständige Amalgambildung erfolgte, weil die Kontaktzeit des Quecksilbers an der Silberwolle zu kurz war. Die Meßwerte die zu diesen Resultaten führten, basieren auf einer Verbrennungsdauer von 10 Minuten. Der Abb.14 kann aber entnommen werden, daß die Quecksilberverluste innerhalb der ersten Minuten auftreten und sowohl von der Temperatur als auch von der Argon- und Sauerstoffströmung trotz ausreichender Kapazität des Amalgambildners abhängig sind. Dies läßt den Schluß zu, daß die Verluste durch verschiedene Einflüsse während des Verbrennungsvorganges entstehen. In erster Linie müßte hier der Einfluß des Sauerstoffes auf die Verbrennung und damit die Quecksilberverluste diskutiert werden. Aus Literaturangaben[3,67] ist zu entnehmen, daß reines Quecksilber an der Luft und bei Normaltemperatur nicht verändert wird, sich jedoch oberhalb von 300°C mit Sauerstoff zu Quecksilber(II)-oxid vereinigt. Bei Temperaturen über 400°C zerfällt es wieder in Quecksilber und Sauerstoff. Infolge der Abkühlung der Verbrennungsgase sowie der Verbrennungsprodukte von 1000°C auf 140°C entsteht zwischen Nachverbrennungsraum und Amalgambildner eine Temperaturzone von 400 bis 300°C. In dieser Temperaturzone kann es zu einer Bildung von Quecksilber(II)-oxid kommen. Dieses Produkt ist einer Amalgamierung nicht mehr zugänglich.
Aus Abb.17 geht deutlich hervor, daß die auftretenden Quecksilberverluste durch den Sauerstoff hervorgerufen werden. Je größer die zugeleitete Sauerstoffmenge ist, um so größere Verluste sind zu verzeichnen.

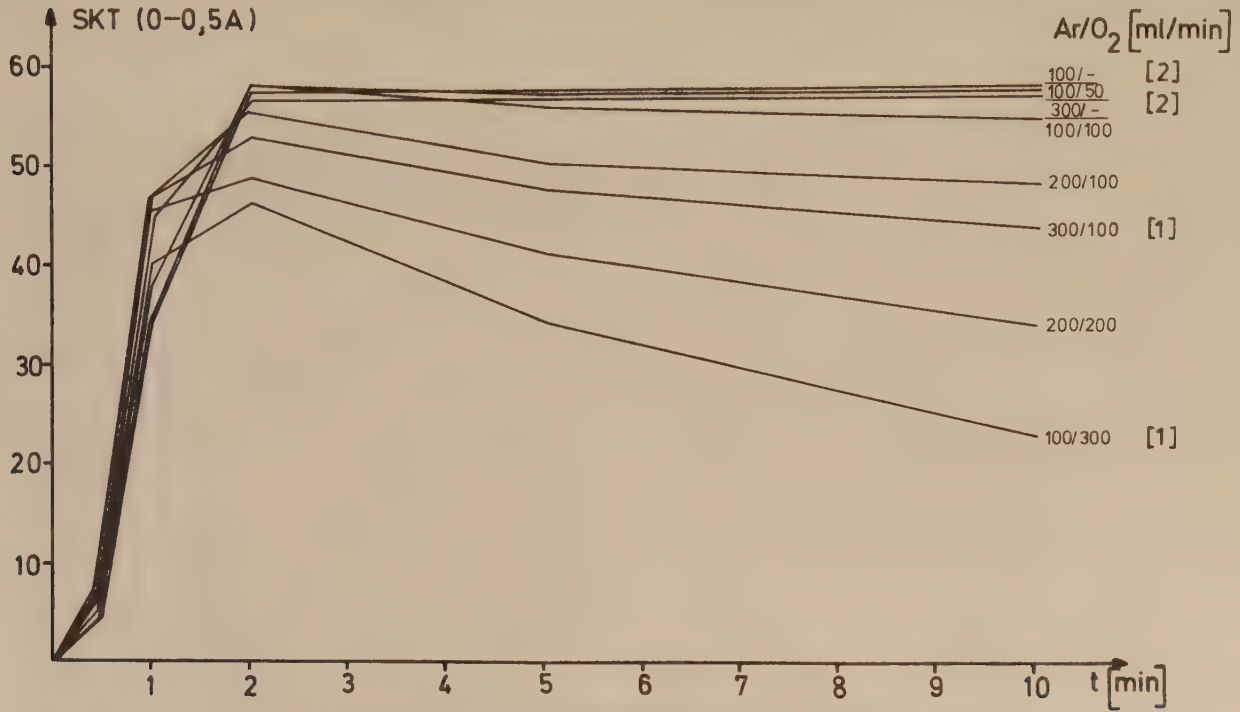


Abb.17: Einfluß der Argon/Sauerstoffdurchflußrate in ml/min

[1] und [2] Erklärungen im Text

Bei gleichen Gesamtströmungen von Argon und Sauerstoff wurden die weitaus niedrigeren Werte für die höheren Sauerstoffströmungen registriert [1]. Arbeitet man unter Sauerstoffausschluß - was jedoch nur bei wäßrigen Lösungen möglich ist - bleiben die maximalen Werte erhalten [2]. Der Verbrennungsvorgang funktioniert aber nur, wenn Sauerstoff zur Nachverbrennung in den Nachverbrennungsraum geleitet wird, da nur so die Nachverbrennungsprodukte vollständig aufgeschlossen werden können. Die hohen Zweiminutenwerte sind dadurch zu erklären, daß das Quecksilberoxid von der Silberwolle zuerst einmal festgehalten wird und bei einer Bestimmung nach 2 Minuten mit erfaßt wird. Je höher die Gasdurchflußraten sind - und hierin ist der Einfluß der Argonströmung zu sehen - um so eher wird das Oxid aus der Silberwolle entfernt. Auch höhere Temperaturen führen zu einer Verflüchtigung des Oxids.
In bisherigen Arbeiten, in denen Sauerstoff zum Substanzaufschluß benötigt wird und man das freigesetzte Quecksilber einer direkten Amalgamierung zuführt, wurde die Quecksilberoxidbildung nicht beschrieben. Vermutlich wird das Oxid durch die vorgeschalteten Filter zur Adsorption störender Verbrennungsprodukte festgehalten. Unsere Versuche haben gezeigt, daß ein Sauerstoffangebot von 50 bis 100 ml/min fast immer ausreichend war, um alle Proben störungsfrei aufzuschließen. Dabei betrugen die Quecksilberverluste für 50 ml/min 1% und für 100 ml/min 5%. Nur bei sehr wenigen Proben reichte ein Sauerstoffangebot von 100 ml/min nicht aus. Dies führte zu einer Verrußung des Nachverbrennungsraumes durch die Pyrolyseprodukte. Eine Erhöhung der Sauerstoffzufuhr auf 200 ml/min erwies sich auch für solche Fälle als ausreichend.

Eine Möglichkeit die Quecksilberverluste bei hohen Sauerstoffströmungen auszuschalten, kann durch Einleiten der Nachverbrennungsgase in eine Reduktionslösung erfolgen.

Dabei wird das Quecksilberoxid durch eine salpetersaure Zinn(II)-chlorid Lösung reduziert und das freie Quecksilber kann an der nachgeschalteten Silberwolle amalgamiert werden (Abb.18).

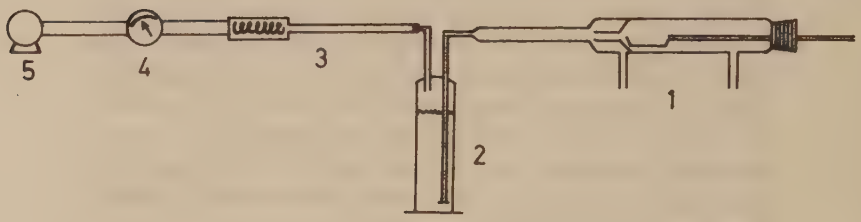


Abb.18: Verbrennungsapparatur mit nachgeschalteter Reduktionslösung
1 Verbrennungsapparatur; 2 Waschflasche mit Reduktionslösung; 3 Amalgambildner; 4 Manometer; 5 Vakuumpumpe.

Nachteilig ist der Gegendruck der Reduktionslösung, der entweder durch Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeit der Verbrennungsgase oder durch Anlegen eines leichten Vakuums umgangen werden kann. Da hierbei die Kapazität des Amalgambildners eine entscheidende Rolle spielt, müssen die Reaktionsbedingungen genau eingehalten werden. Ausschlaggebend sind Füllhöhe und Temperatur der Reaktionslösung, Größe des Vakuums sowie die Verbrennungszeit.
Mit dieser Meßanordnung wurden auch halogenhaltige Proben bestimmt (vgl. 3.5.).

2.4.6. Optimierung des Ausheizvorgangs

Einfluß der Temperatur auf die Empfindlichkeit

Die Ergebnisse früherer Versuche haben gezeigt, daß die Temperatur beim Ausheizen des Amalgams einen sehr großen Einfluß auf die Empfindlichkeit der Methode besitzt. Eine Temperatursteigerung von 350°C auf 700°C führte zu einer Empfindlichkeitssteigerung von über 150%. Diese Werte wurden für die Goldpille und die alte Ausheizapparatur ermittelt. Da nun mit dem neuen Quarzstab und der neuen vergrößerten Ausheizapparatur sowie der Silberwolle als Amalgambildner andere Voraussetzungen gegeben waren, mußte der Einfluß der Ausheiztemperatur auf die Empfindlichkeit nochmals überprüft werden. Außerdem war durch den Einsatz eines Megapyr II-Drahtes als Heizwicklung - maximale Heizleitertemperatur 1300°C[53] eine weitere Temperatursteigerung bis in den Schmelzbereich der Silberwolle möglich, ohne daß ein dauerndes Durchbrennen der Heizwicklung zu befürchten war. Abb.19 zeigt die graphische Darstellung zweier verschiedener Quarzstäbe mit je 1,5 g Silberwolle bei unterschiedlichen Temperaturen. Größte Empfindlichkeit wird im Temperaturbereich zwischen 900 - 1000°C erzielt. Da die Steigung der Kurve in diesem Bereich am geringsten ist, ist eine Reproduzierbarkeit der Ergebnisse am ehesten gegeben. Es ist außerdem von Vorteil, daß die Quecksilberwerte der beiden Stäbe sich bei höheren Temperaturen immer mehr angleichen. Am besten mißt man bei 950°C, etwas unterhalb des Schmelzpunktes der Silberwolle.

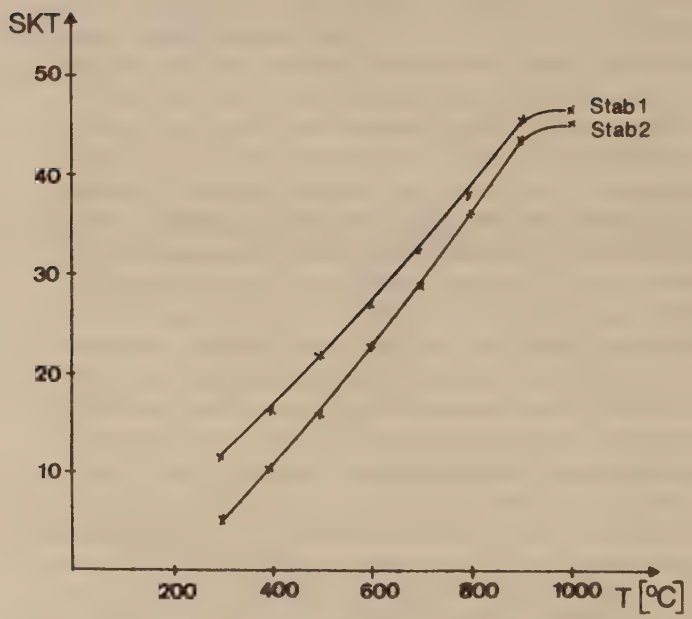


Abb.19: Einfluß der Temperatur auf die Empfindlichkeit während des Ausheizvorganges

Im Gegensatz zu der in der Literatur beschriebenen Freisetzung des Quecksilbers aus der Amalgambildung bei Temperaturen um 500°C[12,49,50], ist durch die fast doppelt so hohe Ausheiztemperatur sowie die Möglichkeit die Silberwolle in die schon bestehende Temperaturzone einzufahren, eine Empfindlichkeitssteigerung um nahezu 100% zu verzeichnen. Die Freisetzung des Quecksilbers erfolgt wesentlich schlagartiger, als wenn eine Temperaturzone erst aufgebaut werden muß.

Einfluß der Argonströmung auf die Empfindlichkeit

Abb.20 veranschaulicht den Einfluß der Argonströmung auf die Empfindlichkeit. Die Argonströmung wurde von 25 ml/min auf 600 ml/min erhöht. Die Bestimmung erfolgte wiederum mit 2 verschiedenen Quarzstäben mit je 1,5 g Silberwolle. Die Ausheiztemperatur betrug 950°C. Die besten Ergebnisse wurden bei Strömungsgeschwindigkeiten von 50 ml/min erzielt. Niedrigere Strömungsgeschwindigkeiten lieferten keine konstanten Resultate (s.S.18).

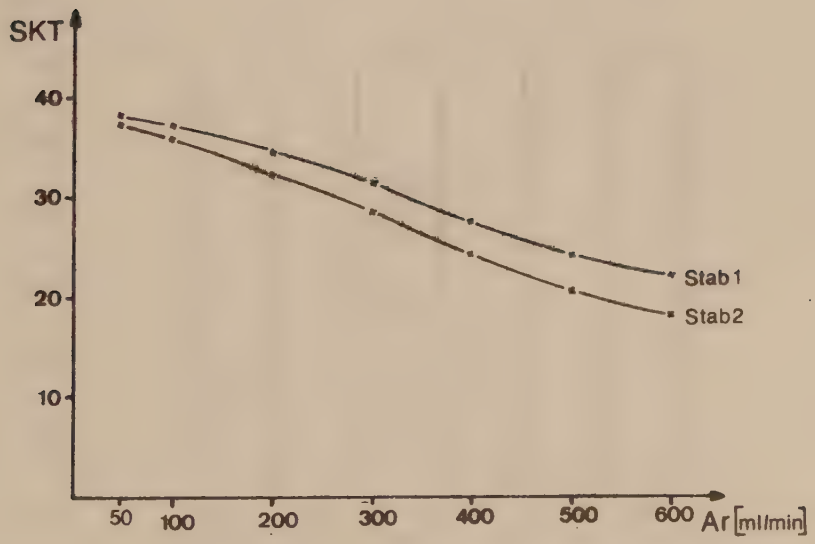


Abb.20: Einfluß der Argonströmung auf die Empfindlichkeit während des Ausheizvorganges

Füllung der Quarzstäbe

7 verschiedene Quarzstäbe wurden mit jeweils 1,5 g Silberwolle gefüllt. Die Silberwolle wurde in loser Packung in die Stäbe gestopft, so daß sie möglichst das gesamte Volumen des Stabes in Anspruch nahm. Danach wurden die Stäbe 1 Stunde bei 850°C geglüht. Aus Abb.21 ist ersichtlich, daß nicht alle Stäbe gleiche Ergebnisse liefern. Es ist somit notwendig, die Messungen mit solchen Quarzstäben durchzuführen, die annähernd gleiche Ergebnisse produzieren.

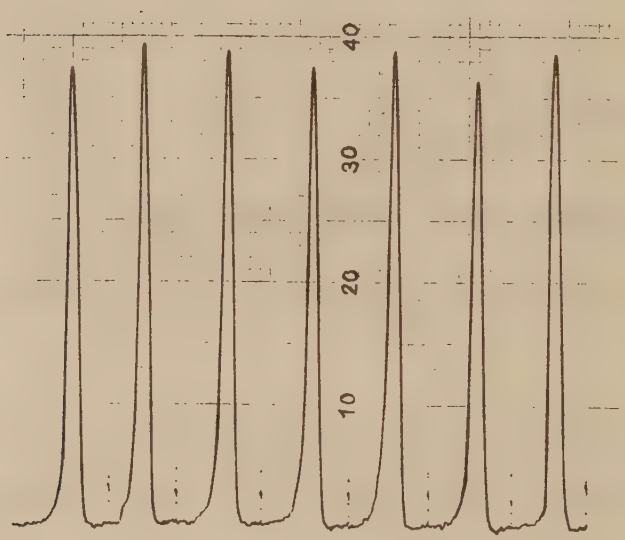


Abb.21: Verhalten verschiedener Quarzstäbe mit 1,5 g Silberwolle

2.5. Zuverlässigkeit der Methode

Nachdem nun für die Quecksilberbestimmung die optimalen Voraussetzungen ermittelt wurden, mußte als nächstes die Zuverlässigkeit der Methode überprüft werden. Die wichtigsten Kriterien zur Darstellung analytischer Ergebnisse sind die Richtigkeit und die Präzision.

Richtigkeit

Ein erster Hinweis auf die Richtigkeit einer Methode ist die Erstellung von Eichgeraden.
Es wurden für den Bereich 0 - 1 A sowie für den Bereich 0 - 0,1 A Eichgeraden erstellt.

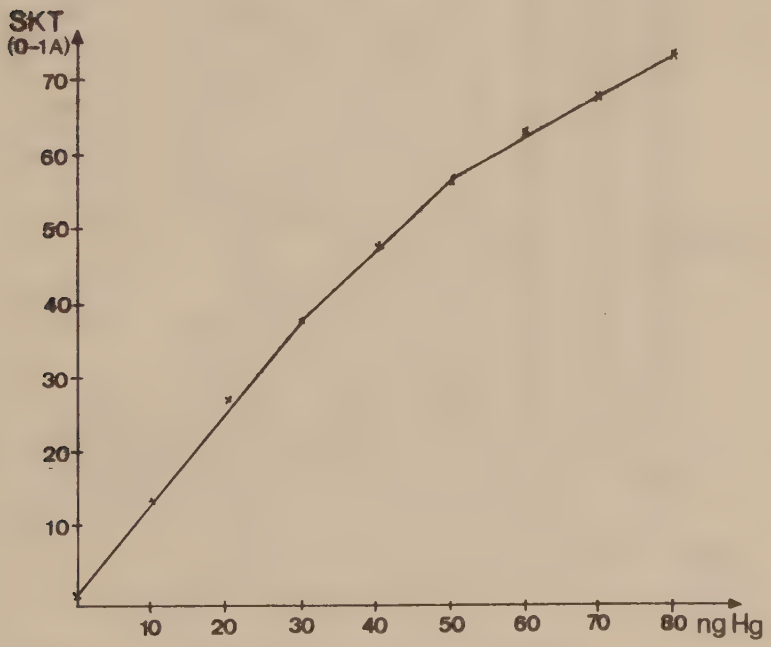


Abb.22: Eichgerade für 0 bis 80 ng Quecksilber

Der Arbeitsbereich liegt zwischen O und 0,4 A (entspricht O - 40 Skalenteilen), da in diesem Bereich Linearität gegeben ist.

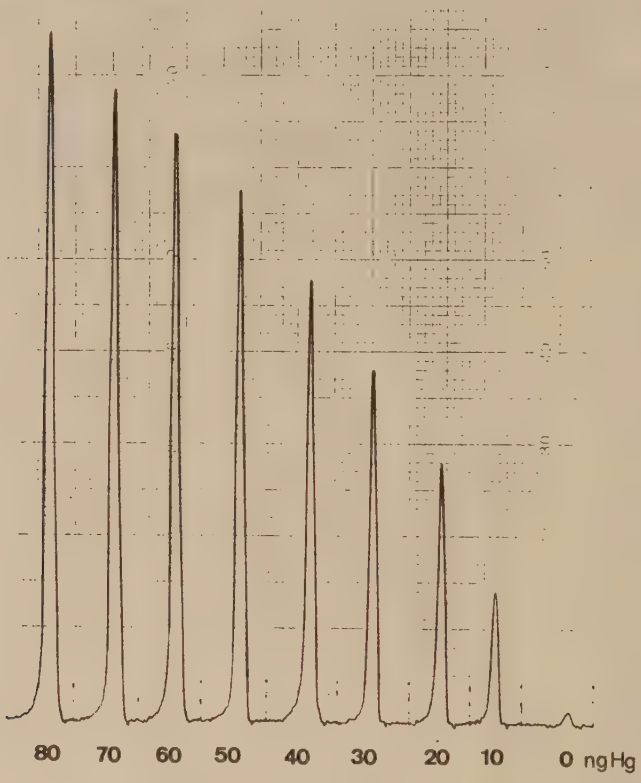


Abb.23: Schreiberaufzeichnung für die Meßwerte der Eichgeraden von O bis 80 ng Quecksilber

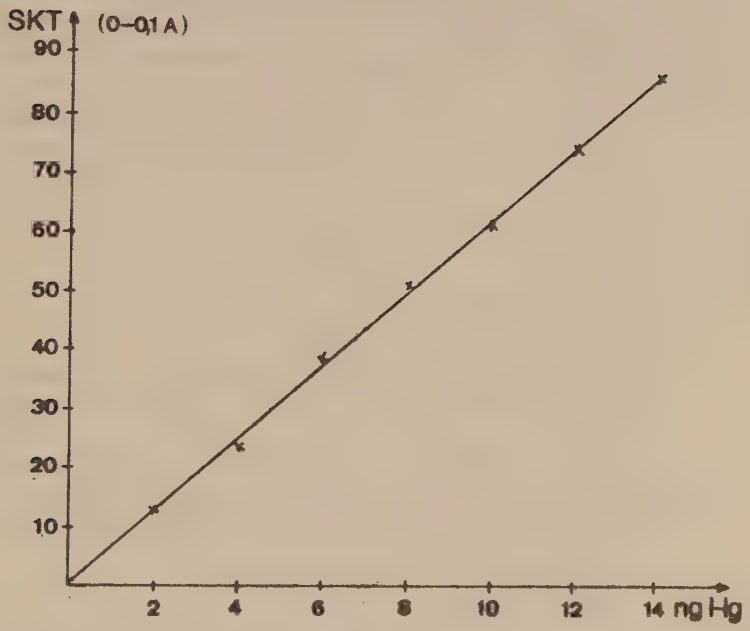


Abb.24: Eichgerade für 0 bis 14 ng Quecksilber

Die Richtigkeit einer Methode hängt weiterhin von den systematischen Fehlern ab, die sich als gleichgerichtete Abweichungen vom wahren Gehalt einer Kontrollprobe zeigen. Die Richtigkeit wird durch den Mittelwert $\bar{x}$ ausgedrückt, der nach folgender Formel berechnet wird:

$$\bar{x} = \frac{\Sigma x}{n}$$

Zur Ermittlung des Mittelwertes wurden 20 ng Quecksilber in der Verbrennungsapparatur verbrannt, als Amalgam aufgefangen und vermessen.
Bei 10 Messungen war der Mittelwert 19,98 ng Quecksilber.

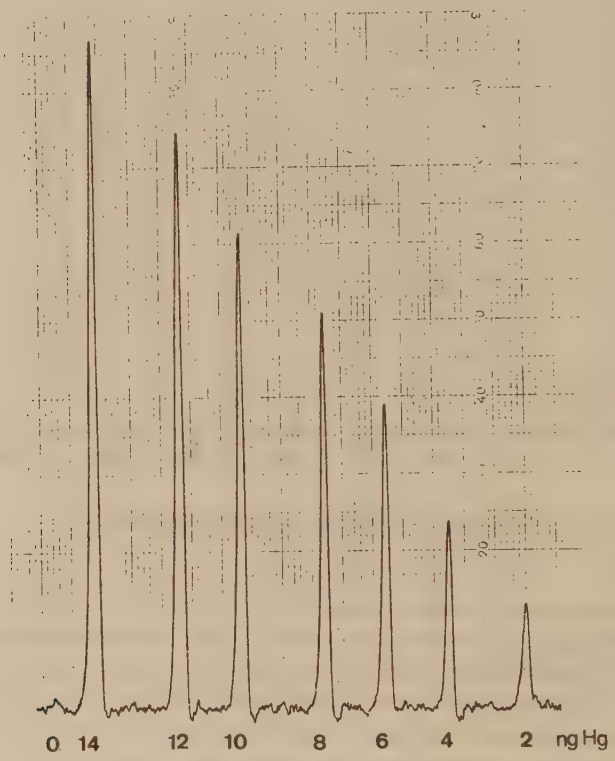


Abb.25: Schreiberaufzeichnung für die Meßwerte der Eichgeraden von 0 bis 14 ng Quecksilber

Präzision

Die Präzision, auch Genauigkeit oder Reproduzierbarkeit, hängt von der Zahl der zufälligen Fehler ab, die dafür verantwortlich sind, daß bei wiederholter Analyse derselben Substanz trotz gleichbleibender Konzentration keine identischen Ergebnisse erhalten werden. Das Auftreten von zufälligen Fehlern wird über die Standardabweichung

$$s = \pm\sqrt{\frac{\sum (\bar{x} - x)^2}{n - 1}}$$

ausgedrückt. Dabei entspricht n der Anzahl der einzelnen Messungen, $\bar{x}$ dem Mittelwert und x dem Einzelwert.
Bei 10 Messungen betrug der Mittelwert $\bar{x}$ für 20 ng Quecksilber 19,98 ng Quecksilber, die Standardabweichung 0,123 ng Quecksilber und der Variationskoeffizient 0,616%.

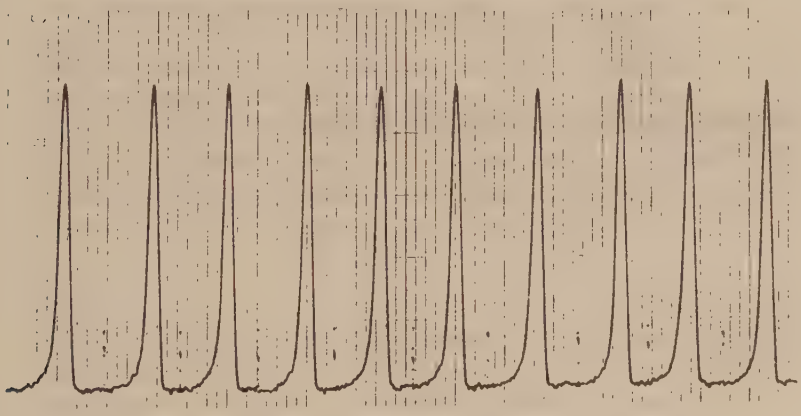


Abb.26: Schreiberaufzeichnung von 10 Wiederholungsmessungen (20 ng Quecksilber, Blindwert 0)

Nachweisgrenze

Die Nachweisgrenze ist für die Anwendung einer Methode von großer Bedeutung. Sie bestimmt den Einsatz der Probenmenge und legt fest, ob ein Meßsignal im extremen Spurenbereich noch zu einer gültigen Aussage über den Gehalt einer Probe herangezogen werden kann. Die Nachweisgrenze ist jedoch nicht allgemein gültig festgelegt. Während manche Autoren als Nachweisgrenze ein Signal mit doppelter Größe des Untergrundrauschens verstehen, legt Kaiser[54] der Nachweisgrenze die Blindwerthöhe und deren Schwankungen zu Grunde. Danach berechnet sich die Nachweisgrenze nach der Formel:

$$\underline{x} = \bar{x}_{bl} + 3\sigma_{bl}$$

dabei ist: $\underline{x}$, der Meßwert an der Nachweisgrenze

$\bar{x}_{bl}$, der Mittelwert der sich aus mehreren Messungen der Blindwerte ergibt;

σ_{bl}, die Standardabweichung der Mittelwerte $\bar{x}_{bl}$.

Die Nachweisgrenze unserer Methode liegt bei 0,4 ng Quecksilber.

3. Die Anwendung der neuen Verbrennungsapparatur zur Bestimmung von Quecksilber in Homöopathika, Arzneistoffen und Drogen

3.1. Auswertemethoden

Die Auswertung der Meßsignale einer Probe kann grundsätzlich nach 2 Methoden erfolgen, die auch in die Monographie über die Atomabsorptionsspektroskopie in das Europäische Arzneibuch Band III aufgenommen wurden. Dabei handelt es sich um folgende Methoden:

- Bestimmung der Meßsignale mit Hilfe einer Eichkurve (Methode I)
- Bestimmung der Meßsignale durch die Zusatzmethode (Methode II)

Im Gegensatz zu dem von uns entwickelten Verfahren der Quecksilberbestimmung, das auch die Bestimmung fester Substanzen ermöglicht, bezieht sich das Europäische Arzneibuch nur auf Proben die in Lösung vorliegen. Der Grund ist in den Atomisierungseinrichtungen zu sehen, die in erster Linie aus Flamme, Absorptionsküvetten wie Graphitrohrküvette und Kaltdampftechniken bestehen und die Bestimmung der Kationen nur in Lösung erlauben. Neuere Methoden, die eine Elementbestimmung aus der Substanz gestatten, werden zwar nicht ausdrücklich ausgeschlossen, haben aber keine Aufnahme in die Monographie gefunden. Eine Auswertung der Meßergebnisse erfolgt grundsätzlich nach einer der o.a. Methoden.

Methode I

Methode I arbeitet mit einer Eichgeraden, die unter den gleichen Bedingungen wie die Analyse bzw. Probe zu erstellen ist. Es müssen mindestens 3 Referenzlösungen bekannter Konzentrationen hergestellt werden, wobei die

Konzentration der Prüflösung innerhalb der Konzentrationsbereiche von 2 Referenzlösungen liegen muß. Die Verstärkung am AAS-Gerät ist so zu wählen, daß bei Messung der Referenzlösung mit der größten Konzentration ein "geeigneter" Extinktionswert erhalten wird. Hier muß darauf hingewiesen werden, daß besonders im Bereich 0 - 1 Extinktion oberhalb von 0,4 Extinktion für die Quecksilberbestimmung keine Linearität aus bereits dargestellten Gründen erhalten wird. Dies ist auch geräteabhängig und bei der Bestimmung anderer Elemente zu beachten. Weiterhin sind für jede Referenzlösung 3 getrennte Bestimmungen durchzuführen, die eventuell um den Blindwert reduziert werden müssen.

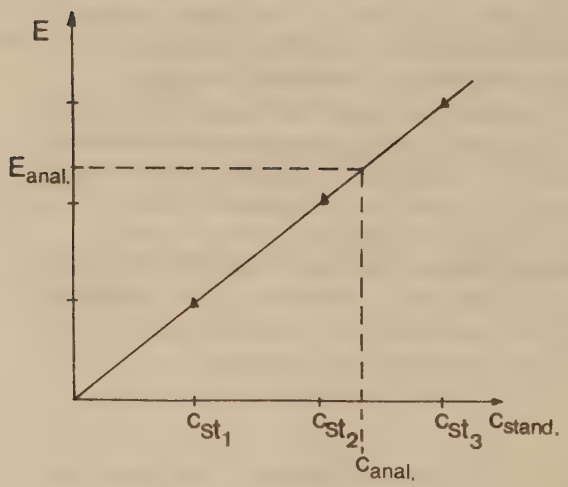


Abb.27: Schematische Darstellung Methode I

Methode II

Methode II basiert auf dem Zumisch- bzw. Additionsverfahren. Danach werden in 2 von mindestens 3 Probenlösungen steigende Mengen von Referenzlösungen zugesetzt. Anschließend wird auf ein bestimmtes Endvolumen aufgefüllt.
Zur Auswertung der Meßergebnisse, trägt man die Konzentration der Referenzlösungen in einem Koordinatensystem auf der Abszisse und die gemessenen Extinktionswerte auf der Ordinate auf. Die resultierende Gerade schneidet die Abszisse im negativen Bereich. Der Abstand zum Ursprung des Koordinatensystems gibt die Konzentration der Probe an.

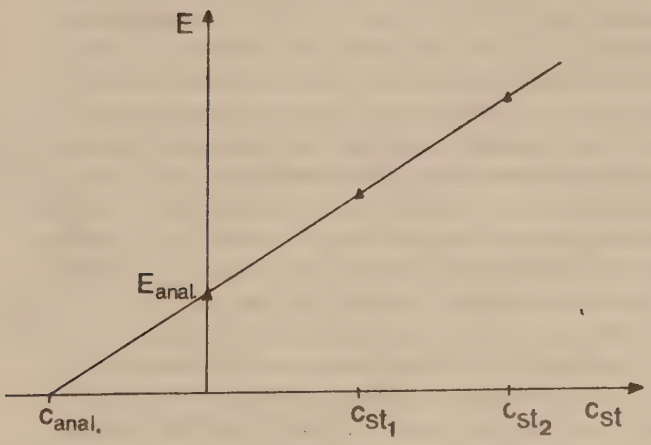


Abb.28: Schematische Darstellung Methode II

Vergleich der beiden Methoden

Im Europäischen Arzneibuch wird zur Zeit nur die Bestimmung von Zink im Insulin mit Hilfe der AAS durchgeführt. Die Bestimmung erfolgt nach Methode I. Grundsätzlich kann festgestellt werden, daß Methode I gute Ergebnisse liefert, solange keine störenden Matrixeffekte zu erwarten sind. Dies gilt in der Regel für wäßrige Probenlösungen. Bei stark matrixhaltigen Proben kann dies zu falschen Ergebnissen führen, da nach Methode I die Auswertung über eine Eichgerade erfolgt, die mit rein wäßrigen Lösungen erstellt wurde. Bei der Probenmessung auftretende matrixbedingte Interferenzen bleiben meist unbemerkt und ein falsches Ergebnis wird als solches nicht erkannt. Nach Methode II können störende Matrixeffekte eher nachgewiesen werden. Auf Grund der Addition von verschiedenen Referenzlösungen zur Probenlösung wird die Matrix in die Eichmessungen einbezogen. Ein weiterer Vorteil von Methode II ist die Überprüfung einer Methode auf Richtigkeit.
Abb.29 und Abb.31 zeigen die Schreiberaufzeichnungen einer Bestimmung von Mercurius cyanatus D_6 in Tablettenform. Die Bestimmung wurde nach Methode I und II durchgeführt. Methode II beweist, daß Methode I zu richtigen Ergebnissen geführt hat. Störende Matrixeffekte bedingt durch die Tablettenhilfsstoffe - in erster Linie Laktose- treten nicht auf. (Abb.30 und Abb.32)
Bei der Bestimmung von Chlordiazepoxid -HCl nach Methode I und II wurden Wiederfindungsraten von 70% ermittelt . Mit Hilfe von Methode II konnte gezeigt werden, daß Methode I zu niedrige Werte lieferte. Auf die Ursache wird an späterer Stelle eingegangen.

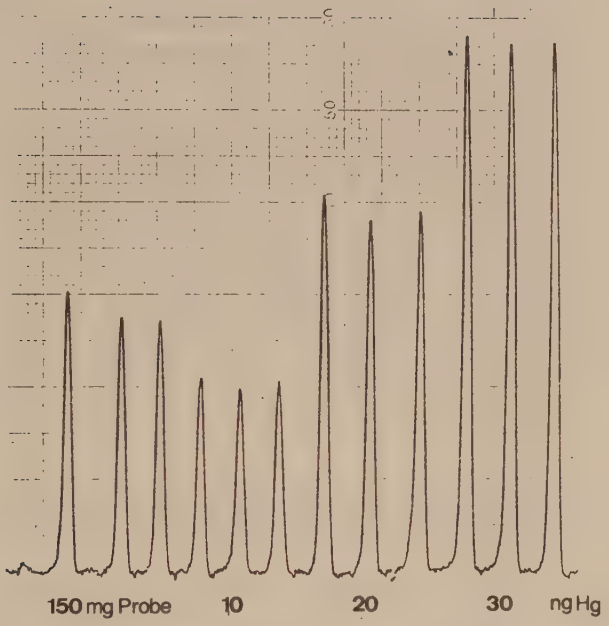


Abb.29: Schreiberaufzeichung der Bestimmung von Mercurius cyanatus D_6 nach Methode I (Meßbereich 0 - 0,5 A)

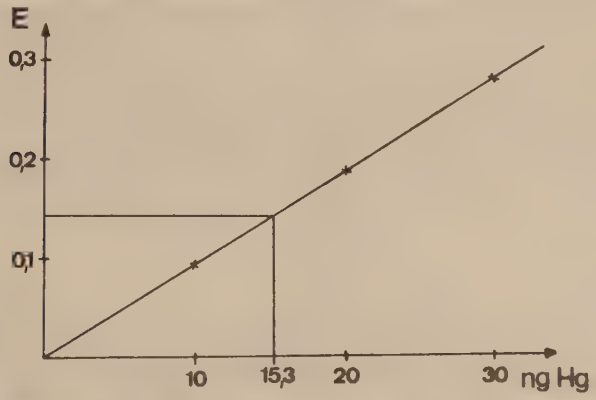


Abb.30: Auswertung der Bestimmung von Mercurius cyanatus D_6 nach Methode I

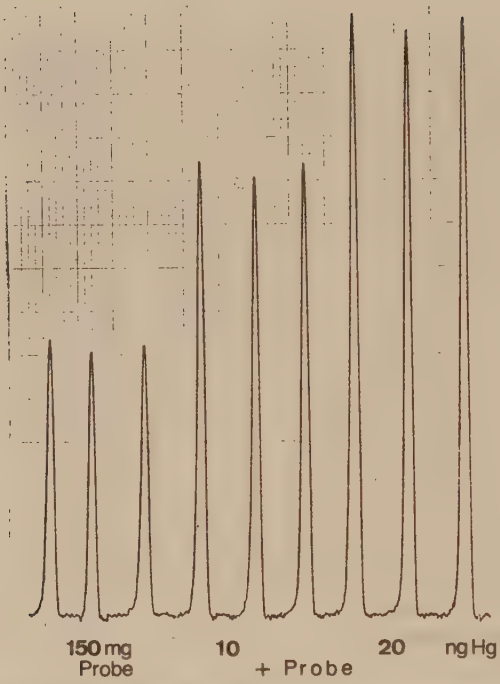


Abb.31: Schreiberaufzeichnung der Bestimmung von Mercurius cyanatus D_6 nach Methode II (Meßbereich 0 - 0,5 A)

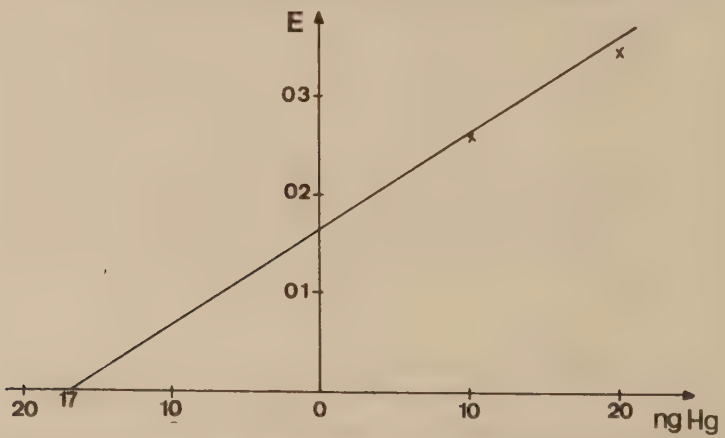


Abb.32: Auswertung der Bestimmung von Mercurius cyantaus nach Methode II

Methode II allein bietet jedoch nicht die Gewähr falsche Ergebnisse auszuschließen. Matrixbedingte Quecksilberverluste werden nur erkannt, wenn es sich um Absolutmengen handelt. Prozentuale Verluste finden nur Berücksichtigung, wenn zusätzlich zu den 3 Meßwerten (Abb.28) noch mindestens ein Referenzwert ohne Zumischung der Probenlösung bestimmt wird.

Die Meßergebnisse der Proben unserer Quecksilberbestimmung wurden in erster Linie nach der Additionsmethode mit zusätzlichem Referenzwert ausgewertet. Proben bei denen störende Matrixeffekte ausgeschlossen werden konnten, z.B. stark verdünnte wäßrige Lösungen quecksilberhaltiger Homöopathika, wurden der Einfachheit halber nach Methode I bestimmt.

3.2. Bestimmung von homöopathischen Quecksilberverbindungen in Tabletten, Dilutionen und Globuli

Zur Bestimmung des Quecksilbergehaltes homöopathischer Arzneimittel wurden Tabletten, Streukügelchen (Globuli) und flüssige Verdünnungen (Dilutionen) von Mercurius cyanatus untersucht. Bestimmt wurden die Dezimalverdünnungen (Dezimalpotenzen) von D_2 - D_{10}.
Die Beschaffung der Homöopathika erfolgte über öffentliche Apotheken und über die Industrie. Es wurden 1977 eine Verdünnungsreihe Tabletten, 1980 eine weitere Verdünnungsreihe Tabletten und Dilutionen sowie Globuli in öffentlichen Apotheken besorgt und letztlich eine 3. Verdünnungsreihe Tablettten im gleichen Jahr von der Pharmazeutischen Industrie.

Tabletten

Tabletten werden nach dem Homöopathischen Arzneibuch[55,56] mittels Tablettenmaschine aus den Verreibungen des

Arzneigrundstoffes mit Laktose hergestellt. Als Hilfsstoffe dürfen Stärke, Calciumbehenat oder Magnesiumstearat zugesetzt werden. Die Herstellung der Verreibungen erfolgt nach bestimmten Vorschriften meist maschinell. Die Arbeitszeit für eine Verreibung mittels Maschine beträgt mindestens 1 Stunde bis einschließlich der Potenz D_4. Nach den Grundsätzen der Homöopathie wird eine nächst höhere Potenz immer aus einem Teil der vorausgegangenen Potenz und neun Teilen (Dezimalverdünnung) eines indifferenten Stoffes - hier Laktose - hergestellt.

Tab.6 gibt eine Übersicht über den zu erwartenden Quecksilbergehalt der einzelnen Dezimalpotenzen.

Tab.6: Quecksilbergehalt der Dezimalpotenzen D_1 bis D_{10}

Dezimal-potenz	Verdünnung	$Hg(CN)_2$ pro 100 mg	Hg pro 100 mg
D_1	10^{-1}	10 mg	7,9 mg
D_2	10^{-2}	1 mg	0,79 mg
D_3	10^{-3}	0,1 mg	0,079 mg
D_4	10^{-4}	0,01 mg	0,0079 mg
D_5	10^{-5}	1 /ug	0,79 /ug
D_6	10^{-6}	0,1 /ug	0,079 /ug
D_7	10^{-7}	0,01 /ug	0,0079 /ug
D_8	10^{-8}	1 ng	0,79 ng
D_9	10^{-9}	0,1 ng	0,079 ng
D_{10}	10^{-10}	0,01 ng	0,0079 ng

Zur Bestimmung des Quecksilbergehaltes mußten die niederen Potenzen (D_2 bis D_4/D_5) in Aqua bidest. gelöst werden, da die Quecksilberkonzentrationen für unsere Bestimmung zu hoch waren. Die Lösungen wurden in die Verbrennungsapparatur mit Hilfe von Eppendorfpipetten eingespritzt und verbrannt. Die Bestimmung des Quecksilbers erfolgte wie beschrieben. Ab D_5/D_6 wurden die Tabletten in die Apparatur eingewogen und aufgeschlossen.

Tab.7: Quecksilbergehalt Mercurius cyanatus
Tabletten 1977 (Apotheke)

Potenz	Verdünnung	Einwaage	gef. Hg-Menge IST in ng	theor.Hg-Menge SOLL in ng	%
D_2	0,922 g	10 /ul	7,59	7,3	104,0
	ad 10000ml	20 /ul	15,04	14,6	103,0
		40 /ul	29,58	29,2	101,3
D_3	0,100 g	20 /ul	9,29	15,8	58,8
	ad 100 ml	50 /ul	22,91	39,5	58,0
		100 /ul	45,03	79,0	57,0
D_4	1,00 g	20 /ul	7,58	15,8	48,0
	ad 100 ml	50 /ul	19,12	39,5	48,4
		100 /ul	37,92	79,0	48,0
D_5	-	30 mg	28,60	237,0	12,0
		50 mg	38,71	395,0	9,8
		50 mg	41,04	395,0	10,4
D_6	-	150 mg	17,06	118,5	14,3
		150 mg	15,31	118,5	12,9
		254 mg	22,80	199,8	11,4
D_7	-	226 mg	2,24	17,8	12,5
		256 mg	2,92	20,2	14,3
		263 mg	2,53	20,7	12,2
D_8	-	253 mg	3,25	2,0	162,0
		493 mg	5,29	3,9	135,0
		510 mg	5,32	4,0	133,0
D_9	-	255 mg	3,28	0,20	>1600
		484 mg	7,74	0,38	>2000
		491 mg	6,65	0,39	>1700
D_{10}	-	256 mg	3,84	0,02	>19000
		264 mg	3,60	0,02	>17000
		274 mf	4,87	0,02	>22000

Tab.8: Quecksilbergehalt Mercurius cyanatus Tabletten 1980 (Apotheke)

Potenz	Verdünnung	Einwaage	gef.Hg-Menge IST in ng	theor.Hg-Menge SOLL in ng	%
D_2	1,000 g	20 µl	16,60	15,8	105,1
	ad 10000ml	40 µl	32,86	31,6	104,0
		50 µl	41,75	39,5	105,7
D_3	0,264 g	20 µl	35,86	41,7	86,0
	ad 100 ml	40 µl	70,30	83,4	84,3
		40 µl	70,22	83,4	84,2
D_4	0,246 g	50 µl	4,46	9,7	46,0
	ad 100 ml	100 µl	9,80	19,4	50,5
		200 µl	17,42	38,8	44,9
D_5	1,000 g	20 µl	5,47	15,8	34,6
	ad 10,0 ml	50 µl	13,11	39,5	33,2
		50 µl	13,45	39,5	34,1
D_6	-	100 mg	8,01	79,0	10,1
		238 mg	19,46	188,0	10,3
		246 mg	17,72	194,3	9,1
D_7	-	259 mg	11,60	20,5	56,6
		261 mg	12,10	20,6	58,7
		268 mg	10,60	21,2	50,0
D_8	-	258 mg	1,90	2,0	95,0
		260 mg	2,00	2,1	95,2
		260 mg	1,75	2,1	83,3
D_9	-	267 mg	2,36	0,21	>1100
		269 mg	2,22	0,21	>1000
		388 mg	3,04	0,31	>900
D_{10}	-	260 mg	2,30	0,02	>11000
		246 mg	2,16	0,02	>10000
		520 mg	4,50	0,41	>11000

Tab.9: Quecksilbergehalt Mercurius cyanatus Tabletten 1980 (Pharm.Industrie)

Potenz	Verdünnung	Einwaage	gef.Hg-Menge IST in ng	theor.Hg-Menge SOLL in ng	%
D_2	0,261 g	20 /ul	4,67	4,12	113,4
	ad 10000ml	50 /ul	11,51	10,30	111,8
		100 /ul	23,11	20,60	112,2
D_3	0,244 g	20 /ul	36,58	38,55	94,9
	ad 100 ml	40 /ul	70,62	77,10	91,6
		50 /ul	86,84	96,38	90,1
D_4	0,236 g	50 /ul	12,02	9,32	129,0
	ad 100 ml	100 /ul	24,00	18,64	128,8
		200 /ul	47,10	37,29	126,3
D_5	0,441 mg	20 /ul	5,39	6,97	77,3
	ad 10,0 ml	50 /ul	13,57	17,42	77,9
		100 /ul	26,15	34,83	75,0
D_6	-	100 mg	31,92	79,00	40,4
		150 mg	52,61	118,50	44,4
		200 mg	62,57	158,00	39,6
D_7	-	267 mg	12,60	21,10	59,7
		276 mg	14,00	21,80	64,2
		280 mg	12,86	22,12	58,1
D_8	-	275 mg	5,77	2,17	265,9
		279 mg	6,28	2,20	285,5
		282 mg	6,05	2,23	271,3
D_9	-	252 mg	3,90	0,20	>1900
		253 mg	3,92	0,20	>1900
		256 mg	3,76	0,20	>1800
D_{10}	-	266 mg	5,66	0,02	>25000
		267 mg	5,46	0,02	>25000
		268 mg	5,67	0,02	>25000

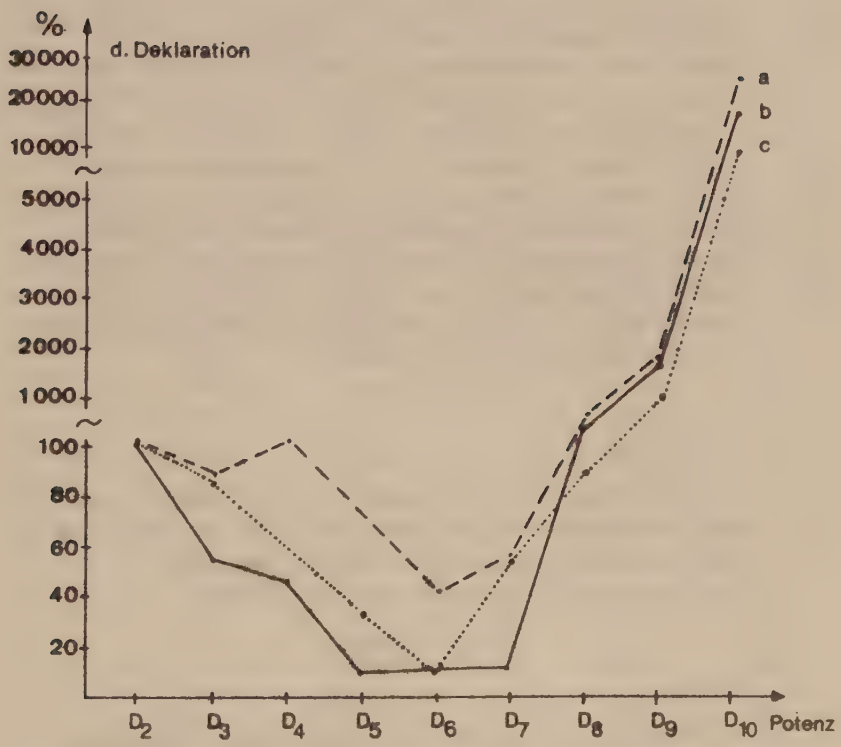


Abb.33: Quecksilbergehalt in Tabletten von Mercurius cyanatus; tatsächlicher Gehalt in Abhängigkeit zur deklarierten Menge in %
a: Bezug 1980, Pharm.Industrie
b: Bezug 1977, Apotheke
c: Bezug 1980, Apotheke

In Abb.33 sind die Ergebnisse der Tabellen 7,8 und 9 graphisch dargestellt. Daraus ist ersichtlich, daß lediglich D_2 dem deklarierten Gehalt entspricht, während in den Potenzen D_5, D_6 und D_7 der 1977 bezogenen Tabletten nur noch ein Gehalt von etwa 10% zu finden war. Es kann angenommen werden, daß die Quecksilberverluste durch Adsorption und Verflüchtigung durch stundenlanges Mischen während der Herstellung bedingt sind. Der Anstieg der Kurve ab D_6/D_7 beruht z.T. auf dem Quecksilbergehalt der Laktose und anderer zur Tablettenherstellung verwendeten Hilfsstoffe. Der absolute Quecksilbergehalt bleibt ab D_7/D_8 in etwa konstant.

Dilutionen

Die Potenzierung der Dilutionen D_2 - D_{10} erfolgt nach dem gleichen Prinzip wie die Herstellung der Tabletten. Zur Verdünnung wird 45proz. Ethanol verwendet. Tab.10 enthält die Ergebnisse der Messungen.

Globuli

Die Potenzierung der Globuli erfolgt durch Befeuchten von Zuckerkügelchen mit flüssigen Potenzen. Dabei verfährt man in der Weise, daß eine gewisse Menge Zuckerkügelchen mit dem 100.Teil der betreffenden flüssigen Potenz übergossen und kräftig geschüttelt wird. Dann läßt man unter öfterem Umschütteln trocknen. Die Potenzen werden mit der Potenzzahl der angewandten flüssigen Potenz bezeichnet; d.h. eine D_3 bezeichnete Potenz entspricht nach Herstellung einer D_5 Potenz, eine D_4 einer D_6, usw.

Tab.10: Quecksilbergehalt Mercurius cyanatus Dilutionen 1980 (Apotheke)

Potenz	Verdünnnung	Einwaage	gef.Hg-Menge IST in ng	theor.Hg-Menge SOLL in ng	%
D_2	0,920 g	50/ul	37,50	36,34	103,2
	ad 10000ml	100/ul	74,57	72,68	102,6
D_3	0,920 g	20/ul	15,00	14,54	103,2
	ad 1000ml	50/ul	38,46	36,34	105,8
D_4	0,920 g	20/ul	17,78	14,54	122,3
	ad 100 ml	50/ul	44,21	36,34	121,7
D_5	0,920 g	20/ul	14,24	14,54	97,9
	ad 10 ml	50/ul	34,52	36,34	95,0
D_6	-	20/ul	16,67	14,93	111,7
		50/ul	40,55	37,33	108,6
D_7	-	50/ul	4,52	3,73	121,2
		100/ul	8,95	7,47	119,8
		200/ul	17,90	14,85	120,5
D_8	-	50/ul	0,61	0,373	163,5
		100/ul	1,22	0,747	163,5
		200/ul	2,33	1,485	156,9
D_9	-	50/ul	1,22	0,037	>3200
		100/ul	2,56	0,075	>3400
		200/ul	4,94	0,149	>3300
D_{10}	-	50/ul	0,78	0,0037	>20000
		100/ul	1,44	0,0075	>15000
		200/ul	2,94	0,0149	>15000

Tab.11: Quecksilbergehalt Mercurius cyanatus Globuli 1980 (Apotheke)

Potenz	Verdünnung	Einwaage	gef.Hg-Menge IST in ng	theor.Hg-Menge SOLL in ng	%
$D_3 \rightarrow D_5$	4,68 g ad 100 ml	20/ul	5,14	7,39	69,9
		50/ul	13,38	18,49	72,4
		100/ul	25,58	36,97	69,2
$D_4 \rightarrow D_6$	-	46 mg	24,69	36,34	67,9
		75 mg	34,01	59,25	57,4
		100 mg	65,65	79,00	83,1
$D_5 \rightarrow D_7$	-	85 mg	4,34	6,72	64,6
		111 mg	2,88	8,77	32,8
		164 mg	5,46	12,96	42,1
		343 mg	9,02	27,10	33,3
$D_6 \rightarrow D_8$	-	161 mg	3,08	1,27	242,5
		187 mg	4,70	1,47	319,7
		260 mg	3,24	2,05	158,0
$D_7 \rightarrow D_9$	-	139 mg	0,35	0,110	318,7
		220 mg	1,19	0,174	684,7
		474 mg	1,69	0,374	454,0
$D_8 \rightarrow D_{10}$	-	162 mg	0,91	0,012	>7000
		272 mg	1,34	0,021	>6000
		540 mg	2,28	0,043	>5000
$D_9 \rightarrow D_{11}$	-	150 mg	0,84	0,001	-
		549 mg	2,28	0,004	

Eine vergleichende Betrachtung der gefundenen Quecksilbergehalte von Tabletten, Dilutionen und Globuli führt zu dem Ergebnis, daß die Quecksilberwerte der Dilutionen bis D_7 in etwa (-5 bis + 20% Abweichung) den SOLL-Werten entsprechen. Die Herstellung der Dilutionen erfolgt im Gegensatz zur Herstellung der Tabletten und Globuli sehr rasch und unkompliziert. Es muß daher angenommen werden, daß die Ursache der großen Abweichungen bei Tabletten und Globuli im Herstellungsprozeß zu sehen ist. Betrachtet man den Herstellungsprozeß für Globuli, so ist es durchaus verständlich, daß schon innerhalb einer Verdünnungsstufe die Quecksilbergehalte stark schwanken. Ein gleichmäßiges Befeuchten der einzelnen Zuckerkügelchen ist kaum durchführbar. Hingegen erreicht man bei Tabletten innerhalb einer Potenz bedingt durch den langen Mischvorgang einen einheitlichen Quecksilbergehalt, jedoch treten hier die Quecksilberverluste in den Vordergrund.

Es fällt weiterhin auf, daß der Quecksilbergehalt in den Tabletten die direkt vom Hersteller bezogen wurden und in den Dilutionen von D_3 nach D_4 plötzlich auf über 120proz. des deklarierten Wertes ansteigen, während in den übrigen Verdünnungsreihen ein kontinuierlicher Verlust zu erkennen ist. Da auf den Homöopathika keine Chargennummer ersichtlich ist, muß angenommen werden, daß die einzelnen Potenzen nicht aus einer Verdünnungsreihe stammen; d.h. die von uns vermessene Potenz D_4 ist nicht unbedingt aus der von uns vermessenen Potenz D_3 hervorgegangen.

Ab der Verdünnungsstufe D_7/D_8 bleiben die Quecksilberabsolutmengen konstant. Dies ist auf den in den Hilfsstoffen (z.B. Laktose und Ethanol) vorhandenen Quecksilbergehalt zurückzuführen. Auf Grund dieser Blindwerte steigt das Verhältnis der gefundenen Quecksilbermenge zum deklarierten Quecksilbergehalt mit jeder Potenz um das 10fache an. Daher weisen die D_{10} Potenzen das etwa 20000fache des deklarierten Gehaltes aus.

Man kann abschließend feststellen, daß eine höhere Verdünnung als D_8 sich nicht mehr auf eine Verringerung des Quecksilbergehalts in Homöopathika auswirkt.

3.3. Quecksilberbestimmung in Arzneistoffen

In einer weiteren Untersuchung wurde der Quecksilbergehalt in Arzneistoffen bestimmt. Es wurden 15 Arzneistoffe unterschiedlicher Strukturen ausgewählt, für die im Arzneibuch eine Grenzprüfung auf Schwermetalle vorgeschrieben ist. Letztere verlief für alle untersuchten Arzneistoffe negativ. Wir wollten jedoch feststellen, wie hoch der Quecksilbergehalt der einzelnen Arzneistoffe ist, und, da es sich um verschiedene Substanzklassen handelte, inwieweit unser Aufschluß und unsere Bestimmungsmethode auf diese Stoffe anwendbar ist. Dabei wurden die Wiederfindungsraten für die einzelnen Arzneistoffe bestimmt. Tab.12 faßt die Ergebnisse zusammen.

Tab.12: Quecksilbergehalt in Arzneistoffen

Arzneistoff	Einwaage	gef.Hg-Menge in ng	Hg-Gehalt /ug/kg	Wiederfindungsrate in % nach Zusatz von 2-20 ng Hg
Acetylsalicylsäure	115	8,0	69,6	101
	200	13,5	67,5	98
	300	20,1	67,0	96
Salicylsäure	76	3,3	43,0	98
	107	5,0	46,7	104
	227	10,2	44,9	103
Paracetamol	118	3,0	25,4	96
	250	6,0	24,0	96
Chlordiazepoxid-hydrochlorid	68	2,2	32,4	73
	89	2,6	29,2	65
Meprobamat	41	8,0	195,1	97
	178	35,2	197,8	99
	250	48,5	194,0	97
Isoniazid	102	1,2	12,3	91
	200	2,0	10,0	78
	347	3,2	9,2	74
p-Aminosalicylsaures Natrium	58	43,8	755,2	101
	74	57,3	774,3	103
Phenylbutazon	23	0,8	34,7	101
	44	1,7	38,3	105
	150	5,1	34,0	100
Tetracyclin	58	1,0	18,2	94
	61	1,0	17,0	91
	120	1,9	16,1	87

Arzneistoff	Einwaage	gef.Hg-Menge in ng	Hg-Gehalt /ug/kg	Wiederfindungsrate in % nach Zusatz von 2-20 ng Hg
Tolbutamid	30	9,5	316,7	96
	81	25,2	311,1	93
	105	33,1	315,2	95
Vitamin C	91	1,0	11,0	99
	142	1,5	10,6	97
	367	4,0	10,9	100
Amino-	47	1,06	22,5	101
phenazon	99	2,2	22,2	100
	278	6,1	21,9	98
Nicotin-	128	0,5	3,9	96
amid	203	0,8	3,9	96
Calcium-	245	n.n.	-	99
carbonat	1000	n.n.	-	98
Procain-	20	0,42	21,0	85
hydrochlorid	133	2,44	18,3	74
	207	3,1	19,1	76

Die höchsten Quecksilbergehalte wurden für p-Aminosalicylsaures Natrium mit 774 ug/kg und für Tolbutamid mit 317 ug/kg ermittelt. Trotz dieser relativ hohen Werte kann man, da bei einer Anwendung dieser Arzneistoffe die tägliche Aufnahme im Gramm-Bereich liegt, eine erhöhte Quecksilberaufnahme ausschließen.
Die Wiederfindungsraten für halogenfreie Substanzen lagen im Durchschnitt zwischen 94 und 104%. Zur Ermittlung der Wiederfindungsraten wurden den Substanzen steigende Mengen eines Quecksilberstandards zugesetzt. Für halogenhaltige Arzneistoffe wie Chlordiazepoxid-hydrochlorid und Procain-hydrochlorid konnten nur sehr niedrige Wiederfindungsraten ermittelt werden. Die Ursache hierfür sowie eine Bestimmungsmöglichkeit für halogenhaltige Substanzen ist dem Kapitel 3.5. zu entnehmen.

Auf die Untersuchungen quecksilberhaltiger Arzneipräparate wurde verzichtet, da bereits mehrere Veröffentlichungen[60,61,62] vorliegen und auf Grund der hohen Quecksilbergehalte eine Bestimmung mit Hilfe der Kaltdampfmethode gut durchführbar erscheint.

3.4. Quecksilberbestimmung in pflanzlichen Drogen

Über die Quecksilbergehalte in Pflanzendrogen liegen in der Bundesrepublik Deutschland noch keine Daten vor. Auch findet man nur sehr wenige Veröffentlichungen über Quecksilbergehalte in Pflanzen, speziell solchen, die als Nahrungs- und Genußmittel dienen. Feldheim und Stelte[57)] untersuchten 25 Teesorten verschiedener Herkunft und stellten dabei Quecksilbergehalte von 0,05 - 3,00 ppm fest. Diese Werte erscheinen jedoch sehr hoch. Hecht[58)] veröffentlichte 1978 Ergebnisse über den Quecksilbergehalt in Gewürzen. Dabei ermittelte er die höchsten Quecksilbergehalte für Blattgewürze. Während eine Oreganoprobe 2,3 ppb Quecksilber aufwies, wurden in einer Majoranprobe 213,0 ppb Quecksilber gefunden.
Rauter[59)] untersuchte die Aufnahme und Speicherung von Quecksilber aus der Umgebungsluft durch Pflanzen. Der Quecksilbergehalt stieg dabei nach Einsetzen der Assimilationsphase im Laub stark an. Der weitaus größte Quecksilberanteil verbleibt in den Blättern, während nur ein sehr geringer Anteil mit dem absteigenden Saftstrom in andere Pflanzenteile transportiert wird. Die Meßergebnisse nach Rauter lagen unterhalb von 10 ppb bis 110 ppb für Pflanzen in unkontaminierten Regionen.
Nachstehend erfolgt eine Zusammenstellung aller im Arzneibuch aufgeführten Drogen und den darin gefundenen Quecksilbermengen. Die Einteilung erfolgte nach Blatt-, Frucht-, und Samen-, Wurzel- und Rhizom, sowie Kraut- und Blütendrogen.

Tab.13: Quecksilbergehalt in Blattdrogen

	Arzneibuch	Einwaage in mg	gef.Hg-Gehalt in ug/kg
Belladonnae folium	Ph.Eur.I	67,4	71,3
		182,4	69,1
		202,5	69,5
Betulae folium	DAB 8	77,1	20,6
		126,5	20,2
		129,0	20,1
Crataegi folium cum flore	DAB 8	-	-
Digitalis lanatae folium	DAB 8	70,5	98,9
		75,3	97,3
		120,6	98,4
Digitalis purpurea folium	Ph.Eur.III	111,8	77,1
		112,0	75,8
		120,8	75,1
Farfarae folium	DAB 8	119,3	12,2
		296,4	13,2
Hyoscyami folium	Ph.Eur.I	165,5	17,5
		168,3	16,8
Melissae folium	DAB 8	86,7	66,4
		120,3	66,5
Menthae piperithae folium	Ph.Eur.III	75,5	60,9
		78,3	60,5
		160,7	58,0
Orthosiphonis folium	DAB 8	102,8	29,2
		109,1	30,7
		120,2	29,7

	Arzneibuch	Einwaage in mg	gef.Hg-Gehalt in µg/kg
Salviae folium	DAB 8	157,3	26,5
		160,9	25,2
		178,1	25,6
Salviae trilobae folium	DAB 8	123,7	54,1
		210,8	51,8
		215,0	52,4
Sennae folium	Ph.Eur.I	53,2	64,3
		77,6	65,8
		180,1	62,2
Stramonii folium	Ph.Eur.I	81,6	19,4
		105,1	19,3
		187,7	20,6
Uvae ursi folium	DAB 8	174,6	22,6
		180,2	23,4
		210,7	21,9

Tab.14: Quecksilbergehalt in Wurzeldrogen

	Arzneibuch	Einwaage in mg	gef.Hg-Gehalt in ug/kg
Althaeae radix	DAB 8	258,7	1,4
		505,8	1,2
Curucurmae	DAB 8	124,4	7,6
xanthorrhizae		236,3	7,0
rhizoma		407,0	6,9
Gentianae radix	Ph.Eur.I	224,8	2,5
		309,1	2,4
		357,1	2,5
Ipecacuanhae	Ph.Eur.I	214,4	10,3
radix		305,0	9,2
		420,4	8,6
Liquiritae	Ph.Eur.II	245,0	4,6
radix		268,0	4,4
		275,0	4,3
Primulae radix	DAB 8	153,0	11,2
		181,0	10,6
		215,7	10,1
Rhei radix	DAB 8	261,9	7,6
		300,2	7,4
Ratanhiae radix	Ph.Eur.II	322,3	15,5
		510,4	13,2
		609,0	14,2
Rauwolfiae radix	DAB 8	-	-
Valerianae radix	Ph.Eur.III	272,6	9,8
		420,9	9,3
		500,7	9,2

Tab.15: Quecksilbergehalt in Frucht- und Samendrogen

	Arzneibuch	Einwaage in mg	gef.Hg-Gehalt in ug/kg
Ammeos visnagae fructus	DAB 8	237,7	14,2
		310,3	12,8
		411,1	12,6
Anisi fructus	Ph.Eur.III	265,4	8,0
		320,0	7,5
		467,2	7,6
Capsici fructus acer	DAB 8	101,0	19,7
		236,4	18,8
Cardui mariae fructus	DAB 8	-	-
Carvi fructus	DAB 8	192,3	9,8
		278,1	9,2
		467,1	9,7
Foeniculi fructus	DAB 8	145,6	5,4
		150,8	5,8
		198,2	5,2
Hippocastani semen	DAB 8	105,2	2,9
		126,7	2,8
Juniperi fructus	DAB 8	87,1	27,7
		308,2	26.8
		467,2	27,8
Lini semen	DAB 8	162,3	6,3
		297,0	6,9
		427,9	5,9
Sennae fructus acutifoliae	Ph.Eur.I	76,2	42,2
		84,5	49,1
		120,0	43,2
Sennae fructus angustifoliae	Ph.Eur.II	27,8	18,8
		96,5	16,5
		143,0	16,1

Tab.16: Quecksilbergehalt in Rindendrogen

	Arzneibuch	Einwaage in mg	gef.Hg - Menge in ug/kg
Frangulae cortex	Ph.Eur.II	80,7	63,6
		246,1	64,9
		410,2	59,9
Rhamni purshianae cortex	Ph.Eur.II	239,0	22,2
		250,0	23,1
		360,0	19,2
Cinchonae succirubrae cortex	Ph.Eur.III	93,5	86,8
		120,0	84,0
		127,8	84,5

Tab.17: Quecksilbergehalt in Krautdrogen

	Arzneibuch	Einwaage in mg	gef.Hg-Menge in ug/kg
Absinthii herba	DAB 8	123,3	6,2
		151,2	6,2
		278,3	6,0
Adonidis herba	DAB 8	55,0	58,2
		157,4	56,9
		265,2	55,2
Centaurii herba	DAB 8	34,4	1,2
		118,7	1,1
		410,7	1,0
Chelidonii herba	DAB 8	162,0	88,0
		297,6	87,1
		331,2	87,4

	Arzneibuch	Einwaage in mg	gef.Hg-Menge in ug/kg
Convallariae herba	DAB 8	47,7	28,2
		71,6	27,8
		175,0	27,5
Equiseti herba	DAB 8	59,0	33,8
		71,0	33,7
		198,1	31,9
Thymi herba	DAB 8	89,0	26,0
		155,2	25,1
		176,1	25,3

Tab.18: Quecksilbergehalt in Blütendrogen

	Arzneibuch	Einwaage in mg	gef.Hg-Menge in ug/kg
Anthemidis flos	Ph.Eur.III	158,9	n.n.
		196,8	n.n.
Arnicae flos	DAB 8	90,0	20,3
		98,2	20,7
		95,3	20,1
Hibisci flos	DAB 8	-	-
Matricariae flos	Ph.Eur.III	98.7	n.n.
		122,0	n.n.
		135,4	n.n.
		137,2	n.n.
Tiliae flos	DAB 8	68,8	16,8
		194,7	16,6

Vergleicht man die Meßergebnisse der Tab. 13,14,15,16,17 und 18, so stellt man fest, daß die Blatt- und Krautdrogen die höchsten Quecksilbergehalte aufweisen. Die höchsten Werte wurden für Digitalis lanatae folium mit fast 100 µg/kg und für Centaurii herba mit 88 µg/kg ermittelt. Dahingegen ist der Quecksilbergehalt in Wurzeldrogen wesentlich geringer. Der durchschnittliche Quecksilbergehalt in Wurzeldrogen liegt unter 10 µg/kg. Man kann aus diesen Ergebnissen ableiten, daß die Aufnahme des Quecksilbers in erster Linie aus der Luft erfolgt. Diese Annahme findet ihre Bestätigung auch in den Untersuchungen Rauters[59]. Rauter konnte außerdem nachweisen, daß der Quecksilbergehalt in den Blättern von Laubbäumen im Verlauf einer Vegetationsperiode zunimmt. Dies läßt auch auf eine Speicherung des Quecksilbers in Blättern schließen. Nur ein sehr geringer Teil des Quecksilbers wird über den absteigenden Saftstrom in andere Pflanzenorgane transportiert und dort abgelagert. Ältere Pflanzenteile enthalten daher mehr Quecksilber als jüngere.
Der Quecksilbergehalt in Frucht und Samendrogen lag zwischen 3 und 49 µg/kg, in Rindendrogen zwischen 20 und 86 µg/kg - hier ist auch das Alter der Rinde ausschlaggebend für den Quecksilbergehalt - und in Blütendrogen zwischen 0 und 20 µg/kg. Von den Blütendrogen konnten nur maximal 200 mg für eine Bestimmung eingesetzt werden, da die Pflanzenteile sehr leicht und voluminös waren.
Die zum Teil starken Schwankungen innerhalb der einzelnen Einteilungen beruhen auf dem Erntestadium sowie der Anbau bzw. Sammelregion der Pflanzen.
Vergleicht man die von uns ermittelten Quecksilbergehalte der Drogen mit den von Rauter und Hecht gefundenen Quecksilberwerten für Pflanzen und Gewürze, so kann man eine annähernde Übereinstimmung und damit eine Bestätigung bisheriger Ergebnisse feststellen.

3.5. Quecksilberbestimmung in halogenhaltigen Substanzen

Die Bestimmung halogenhaltiger Substanzen, insbesondere Chlordiazepoxid-hydrochlorid und Procain-hydrochlorid lieferte nur unbefriedigende Ergebnisse. Die Wiederfindungsraten lagen bei 69 und 78%. Störungen bei der Quecksilberbestimmung durch Halogenide wurden u.a. auch von Kunkel[44)] beschrieben. Nach seiner Auffassung werden Quecksilberhalogenide, die bei Anwesenheit von Halogenen entstehen, bei einer Direktmessung des Quecksilbers in den Verbrennungsgasen nach Wickbold-Aufschluß nicht erfaßt. HCl-Zusätze von 1% führen zu Quecksilberverlusten von über 30%, die sich bei höheren HCl Konzentrationen noch vergrößern. Iod und Brom verursachen noch größere Störungen. Mit dem Einsatz eines Amalgambildners konnten keine besseren Resultate erzielt werden, da $HgCl_2$ nicht festgehalten wird. Halogenidstörungen bei der Quecksilberbestimmung nach der Kaltdampf-Methode wiesen Kaiser et al.[46)] und Jörisson[12)] nach. Hier wird die Störung der Halogenide auf die Bildung stabiler Quecksilberkomplexe zurückgeführt, wobei das Zentralatom in der Reduktionslösung nicht mehr reduziert werden kann. Kunkel erzielte durch Einleiten der $HgCl_2$haltigen Verbrennungsgase in eine wäßrige HNO_3-Lösung und $KMnO_4/H_2SO_4$-Lösung befriedigende Ergebnisse. Er führte dies auf eine gute Wasserlöslichkeit des gebildeten $HgCl_2$ zurück. Die Wiederfindungsraten lagen bei 98 - 101%.
Zur Bestimmung von Chlordiazepoxid-hydrochlorid und Procain-hydrochlorid wurde die Geräteanordnung nach Abb.18 verwendet. Die Waschflasche enthält eine HNO_3-saure $SnCl_2$-Lösung. Leitet man die Verbrennungsgase vor der Amalgamierung durch diese Reduktionslösung, so wird auch das $HgCl_2$ reduziert und kann an der Silberwolle amalgamiert werden. Weiterhin ist anzunehmen, daß auch bei höheren Sauerstoffströmungen das gebildete HgO reduziert und einer quantitativen Bestimmung zugeführt wird.

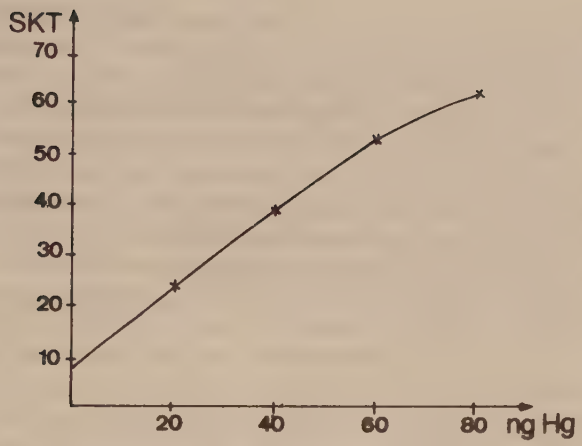


Abb.33: Eichgerade für 0 bis 80 ng Quecksilber

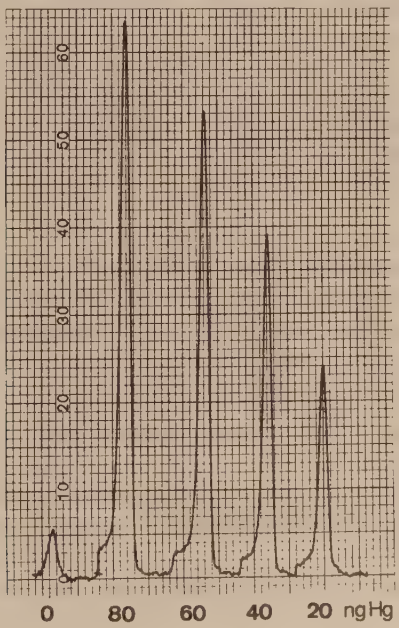


Abb.34: Schreiberaufzeichnung für die Meßwerte der Eichgeraden von 0 bis 80 ng Quecksilber

Abb.33 und 34 zeigen die Eichgerade und Schreiberaufzeichnung für die Quecksilberbestimmung in halogenhaltigen Substanzen mit Hilfe der zwischengeschalteten Reduktionslösung. Als nachteilig erwiesen sich der hohe Gegendruck und die relativ hohen Blindwerte der Reduktionslösung. Der hohe Gegendruck konnte durch Anlegen eines leichten Vakuums umgangen werden, während die Blindwerte trotz längerem Ausblasen der Reduktionslösung mit Argon/Sauerstoff gleich blieben.
Für die Eichgerade ist Linearität bis Extinktion 0,4 gegeben.

Tab.19: Quecksilbergehalt halogenhaltiger Arzneistoffe

Arzneistoff	Einwaage mg	Hg-Gehalt ng	Hg-Gehalt /ug/kg	Wiederfindungsrate in % unter Zusatz von 2-20ng Hg
Chlordiazep-	150	5,5	36,7	97
oxid-hydro-	240	8,0	33,3	95
chlorid	300	11,0	36,7	97
Procain-	150	4,0	26,7	98
hydrochlorid	200	5,0	25,0	95
	300	7,5	25,0	95

4. Zusammenfassung

Zur Einhaltung der Richtlinien und Empfehlungen der Zentralen Erfassungs- und Bewertungsstelle für Umweltchemikalien (ZEBS) im Bundesgesundheitsamt und der WHO für noch tolerierbare Quecksilberkontaminationen, ist es notwendig, geeignete Methoden zur Quecksilberbestimmung zur Verfügung zu haben, die es erlauben, das Element auch im Spurenbereich mit großer Genauigkeit bestimmen zu können. Erstrebenswert erscheinen hierbei Methoden, deren Anwendung auf Grund der Geräteausstattung von möglichst vielen Laboratorien durchführbar sind. Die Problematik der Quecksilberbestimmung hat der Arbeitsausschuß "Umweltschutz-Analytik" im Chemikerausschuß der GDMB in einem Ringversuch aufgezeigt, in dem die Ergebnisse für ein und dieselbe Probe (0,5 µg/kg) zwischen 0,5 und 136 µg/kg Hg lagen. Die auftretenden Fehler sind zumeist vielschichtig und in erster Linie auf die verschiedenen Aufschlußmethoden zurückzuführen. Fehlerhafte Ergebnisse entstehen durch das Einschleppen von Quecksilber aus Reagenzien und Geräten, oder durch Quecksilberverlust infolge Adsorption an den Gefäßwänden.

Aus diesem Grund wurde eine Aufschlußmethode entwickelt, die ohne großen Geräte- und Reagenzienbedarf eine genaue Quecksilberbestimmung ermöglicht. Für die eigentliche Quecksilberbestimmung wurde die Atomabsorptionsspektrometrie (AAS) gewählt, die im Europäischen Arzneibuch Band III als offizinelle Methode aufgeführt ist.

Die Entwicklung dieser Aufschlußmethode ging von einer einfachen Aufschlußapparatur (Vorläuferapparatur) aus, in der die Probe im Sauerstoffstrom verascht und das freiwerdende Quecksilber mit Hilfe einer "Goldpille" als Amalgam gebunden wurde. Die Nachteile der Vorläuferapparatur - unkontrollierbare Verbrennung, geringer

Probeneinsatz sowie der Druckanstieg während der Verbrennung - führten zur Konstruktion einer neuen Aufschlußapparatur (Abb. 9 , S.23) in welcher eine Pyrolyse der Probe in einer Argonatmosphäre mit anschließender Nachverbrennung der Pyrolyseprodukte im Sauerstoffstrom durchgeführt wird. Der Vorteil dieser Methode besteht in der kontrollierbaren "Verbrennung", da sich die Probe in der Argonatmosphäre nicht entzündet. So war es auch möglich die Probeneinwaage von 100 mg auf 1,0 g zu erhöhen. Die Methode wurde durch Variieren der Pyrolyse- und Nachverbrennungstemperaturen und durch Regulierung der Strömungsgeschwindigkeit von Argon und Sauerstoff optimiert. Günstige Bedingungen sind: eine Argonströmung von 100 ml/min, eine Sauerstoffströmung von 50 ml/min und eine Nachverbrennungstemperatur von 1000°C; die Temperatur im Pyrolyseraum dient zur Steuerung des Aufschlusses und wird langsam von Raumtemperatur auf ebenfalls 1000°C gesteigert.

Das während des Probenaufschlusses freigesetzte Quecksilber wurde als Amalgam gebunden. Kapazität und Eigenschaft des Amalgambildners hatten einen entscheidenden Anteil an der gesamten Methode. Die Überprüfung der Leistungsfähigkeit verschiedener Amalgambildner erbrachte die besten Ergebnisse für Gold- und Silberwolle. Aus Kostengründen wurde Silberwolle als Amalgambildner bevorzugt. Dabei reichten 1,5 g Silberwolle zur quantitativen Quecksilberabscheidung unter den o.a. Bedingungen aus.

Ein Nachteil der Methode ist in der Bildung von Quecksilberoxid in Spuren zu sehen, das einer Amalgamierung nicht mehr zugänglich ist und zu geringen Verlusten führt, denn Quecksilberoxid bildet sich bei Temperaturen zwischen 300 und 400°C in einer Sauerstoffatmosphäre. Diese Temperaturzone entsteht zwischen Nachverbrennung und Amalgambildung. Die auftretenden Quecksilberverluste sind von der Sauerstoffdurchflußrate abhängig. Bei einer Sauerstoffdurchflußrate von 50 ml/min betragen sie 1%, bei

100 ml/min 5%. Ein weiterer Nachteil der Methode bestand in der Bestimmung halogenhaltiger Proben. Solche Proben verursachten bei allen Quecksilberbestimmungen Störungen, da durch HgX_2- oder $(HgX_4)^{2-}$-Bildung Quecksilber der Bestimmung entzogen wird. Gute Resultate konnten durch Zwischenschaltung einer Reduktionslösung zwischen Nachverbrennung und Amalgambildung erzielt werden. Als Reduktionslösung diente eine salpetersaure Zinn(II)-chlorid-Lösung. Die in den Verbrennungsgasen befindlichen Quecksilberhalogenide wurden in der Reduktionslösung gelöst, reduziert und waren so einer Amalgamierung wieder zugänglich.

Zur Freisetzung des Quecksilbers aus der Amalgambildung wird die Silberwolle mit Hilfe eines Ausheizstabes in die Hochtemperaturzone eines Ausheizgerätes (Abb. 4 , S.14) gefahren. Das freigesetzte Quecksilber wird mit einer Argonströmung in die Durchflußküvette des AAS-Gerätes gespült und vermessen. Je höher die Ausheiztemperatur ist, desto rascher erfolgt die Quecksilberfreisetzung; je größer die Argonströmung ist, desto geringer wird die Quecksilberkonzentration in der Küvette. Die größte Empfindlichkeit wurde bei einer Ausheiztemperatur von 950°C (knapp unterhalb des Schmelzpunktes der Silberwolle von 960°C) und einer Argonströmung von 50 ml/min registriert.

Die Standardabweichung für 20 ng Hg beträgt (für N = 10) 0,123 ng, das entspricht einem Variationskoeffizienten von 0,62%. Die Nachweisgrenze liegt bei 0,4 ng Hg.

Zur Anwendung der Methode wurden quecksilberhaltige Homöopathika, Arzneistoffe und alle im Arzneibuch aufgeführten Pflanzendrogen auf ihren Quecksilbergehalt überprüft. Die Anwendung erfolgte nach den beiden Methoden von Ph.Eur.III, wobei sich Methode II (Zumischmethode) zur Erkennung matrixbedingter Meßfehler als geeigneter erwies.

Die Quecksilberbestimmung in Homöopathika führte zu überraschenden Ergebnissen. Es konnte gezeigt werden, daß weder in Tabletten und Dilutionen noch in Globuli von Mercurius cyanatus die deklarierten Quecksilbergehalte der Dezimalpotenzen mit den tatsächlichen Quecksilbermengen übereinstimmten. Dabei nimmt das Verhältnis des deklarierten zum tatsächlichen Quecksilbergehalt bis zu den Potenzen D_6 stark ab, und steigt ab D_7 auf Grund der Quecksilberblindwerte der Hilfsstoffe (z.B.Laktose) stark an. Der absolute Quecksilbergehalt (Hilfsstoffblindwert) bleibt ab D_8 ziemlich konstant. Die niedrigsten Quecksilberwerte lagen für Tabletten D_6 bei 10% der deklarierten Menge, für Dilutionen D_5 bei 96% und für Globuli D_5 bei durchschnittlich 40%. Die höchsten Abweichungen konnten bei den höheren Potenzen festgestellt werden. Bedingt durch den Quecksilbergehalt der Hilfsstoffe ergab sich für die Verdünnungsgrade D_{10} das 20000fache des deklarierten Quecksilbergehalts. Während der Quecksilbergehalt der Dilutionen bis D_7 noch am ehesten der deklarierten Menge entspricht, sind die Abweichungen innerhalb einer Verdünnungsstufe bei Globuli herstellungsbedingt am größten.

Die Quecksilberbestimmung in Arzneistoffen sollte außer dem Quecksilbergehalt die Anwendbarkeit der Aufschlußmethode auf verschiedene Substanzklassen nachweisen. Die Wiederfindungsrate für halogenarme bzw. halogenfreie Verbindungen beträgt im Durchschnitt 94 - 104%. Alle Arzneistoffe konnten störungsfrei bestimmt werden. Halogenhaltige Arzneistoffe wie Hydrochloride von Chlordiazepoxid und Procain wurden mit Hilfe der salpetersauren Zinn(II)-chlorid-Reduktionslösung bestimmt.

Da bisher keine Ergebnisse über die Quecksilbergehalte pflanzlicher Drogen vorliegen und nur unvollständige Untersuchungen von Pflanzen, die als Nahrungs- und Genußmittel verwendet werden, existieren, wurden alle im Arzneibuch aufgeführten Drogen auf ihre Quecksilberkontamination

untersucht. Dabei wurden die höchsten Quecksilberwerte im allgemeinen in Blatt- und Krautdrogen nachgewiesen, während unterirdische und nur über eine kurze Zeit ausgebildete Pflanzenorgane wie Blüten und Früchte geringere Quecksilbergehalte besaßen. Der Quecksilbergehalt in Blatt- und Krautdrogen lag mit wenigen Ausnahmen zwischen 20 und 100 µg/kg (Digitalis lanatae folium), in Wurzeldorgen zwischen 1 und 15 µg/kg (Ratanhiae radix), in Frucht- und Samendrogen zwischen 3 und 49 µg/kg (Sennae fructus acutifoliae), in Rindendrogen zwischen 20 und 87 µg/kg (Cinchonae succirubrae cortex) und in Blütendrogen bei einer möglichen Einwaage von höchstens 200 mg zum Teil unterhalb der Nachweisgrenze bis maximal 20 µg/kg (Arnicae flos). Unterschiedliche Quecksilbergehalte der einzelnen Gruppen sind unter anderem auf den Standort und das Erntestadium der Pflanzen zurückzuführen. Ergebnisse bisheriger Untersuchungen, wonach die assimilierenden Pflanzenorgane die höchsten Quecksilberwerte besitzen, konnten damit bestätigt werden.

Eine den Richtwert von 0,3 mg pro Person und Woche überschreitende Quecksilberaufnahme durch Arzneistoffe und Drogen kann auf Grund der vorliegenden Ergebnisse ausgeschlossen werden.

5. Experimenteller Teil

Geräte:

Atomabsorptions - Spektralphotometer Modell 1248 Analog
mit CNA Zusatz Modell 1275 Fa.Beckman
Hg - As - Se Zusatz ML 75 Fa.Berghof
Beckman Kompensationsschreiber
Vorläuferapparatur (Abb.3)
Verbrennungsapparatur (Abb.9)
Ausheizapparatur (alt)
Ausheizapparatur (neu)
Verbrennungs- und Ausheizstäbe
(Herstellung der Quarzgeräte nach eigenen Entwürfen
Fa. Kahl, Schönaich)
Heizdrähte - Megapyr II; Temperaturregulierung für Ausheizgerät über Potentiometer des Hg - As - Se Zusatzes ML 75, Verbrennungsapparatur - Pyrolyse- und Nachverbrennung über Potentiometer Type RTKE Gebr. Ruhstrat Göttingen
Rotameter 0 - 600 ml/min Fa.Berghof

Geräteparameter AAS

Wellenlänge	:	253,7 nm
Spalt	:	8 (spektrale Spaltbreite 0,81 nm)
Lampenstrom (HKL)	:	3 mA
Dynodenspannung	:	460 V
Zeitkonstante	:	2 - 16 sec, je nach Meßbereich
Meßbereiche	:	0 - 1 A, 0 - 0,5 A, 0 - 0,1 A
Betriebsart	:	Measure + Continous

Geräteparameter Ausheizapparatur:

Temperatur : 950°C gemessen mit geeichtem Thermoelement

Argonströmung : 50 ml/min (Die Strömungsgeschwindigkeit der Argonströmung von 50 ml/min ist genau einzuhalten. Die Druckminderung des Ausgangsdrucks der Argonbombe erfolgt über 3 verschiedene Ventile; Ventil Druckbombe, Ventil AAS-Gerät, Ventil Hg-As-Se-Zusatz. Ein konstanter Argonstrom stellt sich erst ca. 30 min nach Öffnen der Druckbombe ein. Eine Kontrolle auf gleichmäßigen Argonfluß kann durch Einfahren des Quarzstabes in die Ausheizapparatur erfolgen. Die Anzeige am Rotameter muß konstant bleiben.

Geräteparameter Verbrennungsapparatur:

Temperatur
- Pyrolyseraum : Steigerung von 20° - 1000°C (substanzabhängig)
- Nachverbrennung : 1000°C

Argonströmung : 100 ml/min
Sauerstoffströmung : 50 - 100ml/min (substanzabhängig)
Verbrennungsdauer : 5 - 20 min (substanzabhängig)

Reagenzien:

Aceton p.a. Merck
Aceton Chemikalienausgabe des Pharmazeutischen Institutes
Petrolether " " "
Chloroform " " "
Isopropanol " " "

Ethanol Chemikalienausgabe des Pharmazeutischen Institutes
Methanol " " "
Dioxan " " "
HNO_3 p.a. Merck
H_2SO_4 p.a. Merck
$NaHB_4$ Merck
$SnCl_2$ Merck
Goldpille Fa.Berghof
Silberwolle Merck
Goldwolle Degussa
Quarzwolle, goldbedampft, Degussa
Kieselgur, goldbeschichtet
Graphitrohr mit Silberwolle, Fa.Berghof
$Hg(NO_3)_2$ Quecksilberstandard Merck
Argon Druckbombe 99,999% (3-Ring)
Sauerstoff Druckbombe 99,995% (2-Ring)
H_2O bidest.
Arzneistoffe von den Herstellerfirmen
Pflanzendrogen Pharm.Biologie
Homöopathische Quecksilberverbindungen (Mercurius cyanatus)
öffentliche Apotheken und Fa.Schwabe

Eichlösungen:

Die Quecksilberstandardlösungen wurden unmittelbar vor Gebrauch von 1,00 g/l auf 0,1 mg/100 ml und 0,01 mg/100 ml herabgesetzt. Die Lösungen waren 10% HNO_3-sauer. Die Herstellung erfolgte mit bidest. Wasser.

Reduktionslösung:

5 g $SnCl_2$ + 20 ml HNO_3 65% p.a. werden zu 100 ml gelöst. 80 ml werden in eine Waschflasche gefüllt und mindestens 10 min mit Argon/Sauerstoff (200/100 ml/min) durchgespült.

Reinigung der Gase:

Sauerstoff und Argon wurden zur Entfernung von Quecksilberspuren über Silberwolle geleitet. Der Quecksilbergehalt des Argons lag bei normaler Durchflußrate meist unter der Nachweisgrenze, während der Sauerstoff unterschiedliche Quecksilbermengen enthielt - daher stammen die zum Teil unterschiedlichen Quecksilberblindwerte. Eine Druckbombe Sauerstoff enthielt derart hohe Quecksilbermengen, daß sie ausgetauscht werden mußte.

Acetonreinigung:

250 ml Aceton wurden mit 5 g Silberwolle versetzt und mit 2 ml HNO_3 angesäuert. Nach 48 Stunden wird das Aceton über Silberwolle abdestilliert.

Goldbeschichtetes Kieselgur:

Zur Herstellung von goldbeschichtetem Kieselgur wurden 2 g Goldwolle in 20 ml Königswasser gelöst. Nach Zugabe von 5 g Kieselgur (Teilchengröße 0,2 - 0,3 mm) wird die überstehende Lösung eingedampft und bei 850°C 1 Stunde geglüht.

Arbeitsgang für den Substanzaufschluß und anschließende Bestimmung des Quecksilbergehalts

- Einwaage der Substanz mit Hilfe eines Quarzschiffchens
- Einbringen des Quarzschiffchens in den Pyrolyseraum mittels Verbrennungsstab
- Argonzufuhr im Pyrolyseraum, Sauerstoffzufuhr im Nachverbrennungsraum

- Temperaturerhöhung im Pyrolyseraum von 20°C auf Schmelztemperatur der Substanz, anschließend Steigerung auf 1000°C
- Nach beendeter Verbrennung (Pyrolyse) Sauerstoffzufuhr in den Pyrolyseraum über einen Dreiwegehahn zur vollständigen Verbrennung der Pyrolyseprodukte
- Einbringen des Quarzstabes mit Silberwolle in die Temperaturzone des Ausheizgerätes
- Messung des freigesetzten Quecksilber.

Auswertung der Meßergebnisse:

Die Meßergebnisse können sowohl über die Peakfläche als auch über die Peakhöhe ausgewertet werden. Da jedoch sehr scharf ausgezogene Peaks entstanden, war es einfacher die Peakhöhe zur quantitativen Auswertung heranzuziehen. Die Auswertung der Peakhöhen erfolgte nach den Auswertemethoden I und II des Europäischen Arzneibuches Band III.

Tabellen zu den Abbildungen und statistischen Daten:

Zu Abb.6

Tab.20: Peakhöhen (Skalenteile) in Abhängigkeit von Temperatur und Argonströmung während des Ausheizvorgangs (0,5 /ug Hg-Standard)

Argonströmung ml/min	350°C	500°C	600°C	700°C
50	31,5	70,0	77,0	79,0
100	25,0	55,0	61,0	64,0
200	18,0	40,0	45,0	47,0
300	14,5	31,0	36,5	40,0
400	11,5	25,0	31,0	34,0
500	9,5	22,5	27,5	29,0
600	7,0	18,0	23,0	25,0

Zu Abb.7

Tab.21: Meßwerte zur Eichgeraden im Bereich 0 - 1 Extinktion (≙ 100 Skalenteilen)
Blindwert 0,03 E = 3 SKT

/ug Hg	Extinktion	Skalenteile
0,025	0,05	5,0
0,05	0,098	9,8
0,1	0,16	16,0
0,2	0,28	28,0
0,3	0,43	43,0
0,4	0,53	53,0
0,5	0,67	67,0

Zu Abb.8

Tab.22: Meßwerte zur Eichgeraden im Bereich 0 - 0,1 Extinktion (≙ 100 Skalenteilen)
Blindwert 0,025 E = 25 SKT

ng Hg	Extinktion	Skalenteile
2,5	0,03	30
5,0	0,032	32
10,0	0,037	37
20,0	0,053	53
30,0	0,067	67
40,0	0,087	87
50,0	0,1	100

Zu Tab.3

Tab.23: Meßergebnisse zur Berechnung der Standardabweichung für 3 verschiedene Goldpillen (200 ng Hg-Standard)

Messung	Goldpille 1	Goldpille 2	Goldpille 3
1	25,9	23,9	26,9
2	33,6	25,7	31,5
3	29,6	27,9	27,1
4	35,0	30,5	26,3
5	27,1	28,3	29,6
6	27,3	31,7	32,2
7	30,2	31,5	24,0
8	34,7	30,0	31,2
9	32,1	27,1	32,7
10	28,9	26,0	27,0
$\bar{x}$	30,44	28,26	28,85
s	3,27	2,64	2,97

Zu Tab.4

Tab.24: Meßergebnisse zur Berechnung der Standardabweichung für 3 verschiedene Goldpillen mit der neuen Verbrennungsapparatur (50 ng Hg-Standard)

Messung	Goldpille 1	Goldpille 2	Goldpille 3
1	25,9	28,3	28,5
2	27,1	28,7	28,8
3	32,5	30,0	34,4
4	31,5	31,5	30,8
5	26,5	28,7	30,7
6	34,8	25,7	36,0
7	34,3	25,4	29,5
8	32,2	26,3	25,7
9	-	31,9	30,3
10	-	31,7	27,2
$\bar{x}$	30,6	28,82	30,19
s	3,575	2,459	3,10

Zu Tab.5

Tab.25: Meßergebnisse für verschiedene Amalgambildner zur Berechnung der Standardabweichungen (50 ng Hg-Standard)

Messung	Graphit-rohr	Silberwolle									Goldwolle		
		0,5g	0,5g	0,5g	1,0g	1,0g	1,0g	1,5g	1,5g	1,5g	0,5g	1,0g	1,5g
1	32,5	34,8	34,9	31,3	37,9	35,5	37,3	33,2	31,3	32,6	26,9	32,8	30,6
2	31,1	33,0	32,7	30,5	37,4	36,7	36,8	33,2	33,7	31,1	27,0	32,5	32,5
3	33,6	34,7	32,7	29,9	38,0	36,4	36,9	33,5	33,6	31,5	29,0	32,2	32,4
4	30,2	34,9	33,3	31,5	39,3	36,0	36,4	32,7	32,9	31,5	28,0	33,0	31,0
5	32,2	33,5	33,0	32,4	38,5	37,2	36,0	34,8	31,8	31,0	28,7	31,5	30,0
6	31,0	33,9	32,6	33,6	38,0	36,7	35,9	33,3	33,7	32,6	29,3	31,2	30,8
7	35,4	33,4	32,8	30,7	37,9	36,9	36,5	33,5	32,9	31,6	30,0	33,0	30,9
8	32,6	35,0	34,2	30,5	37,9	35,6	36,9	33,5	31,6	32.0	27,2	31,2	32,0
9	--	35,2	31,2	29,9	38,7	35,8	37,0	31,2	31,9	31,2	26,8	30,9	31,8
10	--	33,6	34,0	29,2	38,1	36,2	37,2	32,9	31,8	31,0	28,0	31,2	30,4
$\bar{x}$	32,3	34,2	33,1	31,0	38,2	36,3	36,7	33,2	32,5	31,6	28,1	32,0	31,2
s	1,65	0,80	1,03	1,30	0,53	0,58	0,48	0,89	0,94	0,61	1,12	0,84	0,87

Zu Abb.10:

Tab.26: Meßergebnisse in Abhängigkeit von der Argonströmung während des Verbrennungsvorganges (Meßbereich 0 - 0,5 Extinktion; 50 ng Hg-Standard)

Argonströmung ml/min	Amalgambildner Silberwolle 0,5 g	1,0 g	1,5 g
50	86,0	81,0	75,0
100	86,0	80,5	75,0
200	74,0	66,0	75,0
300	27,0	17,0	60,0
400	5,0	7,0	47,0

Zu Abb.14:

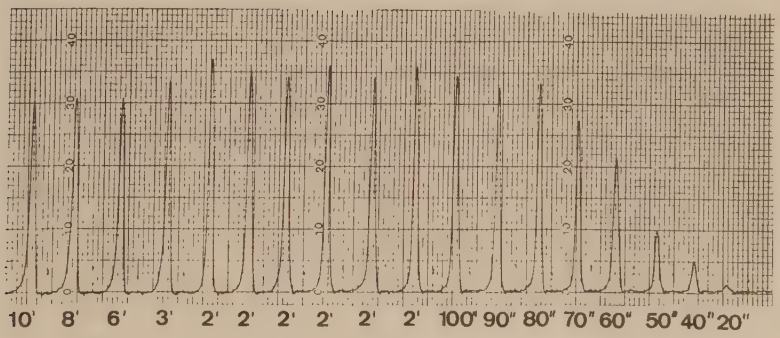


Abb.35: Schreiberaufzeichnung zu Abb.14, Quecksilberverluste in Abhängigkeit zur Verbrennungsdauer

Zu Abb.17:

Tab.27: Meßergebnisse in Abhängigkeit von der Argon-/Sauerstoffströmung in ml/min während des Verbrennungsvorgangs (Meßbereich 0 - 0,5 Extinktion; 20 ng Hg-Standard)

Zeit	Argonströmung/Sauerstoffströmung in ml/min					
min	100	300	100/50	100/100	200/100	300/100
0,5	4,8	8,0	6,0	6,5	8,5	7,5
1,0	34,4	44,4	38,0	37,6	47,2	46,8
2,0	57,6	56,8	58,4	58,4	55,6	53,0
5,0	58,0	57,0	57,5	56,0	50,8	45,8
10,0	58,8	58,5	58,0	55,6	48,8	44,4

Zeit	Argonströmung/Sauerstoffströmung in ml/min	
min	200/200	100/300
0,5	7,0	6,0
1,0	45,2	40,0
2,0	47,6	46,4
5,0	41,5	34,8
10,0	34,4	22,3

Zu Abb.19:

Tab.28: Meßergebnisse für die Temperatursteigerung während des Ausheizvorgangs (40 ng Hg-Standard)

Temperatur in °C	Quarzstab 1 (1,5 g Silberwolle)	Quarzstab 2 (1,5 g Silberwolle)
300	11,5	5,0
400	16,0	10,5
500	22,0	16,0
600	27,0	22,5
700	32,5	29,0
800	38,0	36,0
900	45,5	43,5
1000	46,5	45,5

Zu Abb.20:

Tab.29: Meßergebnisse für die Steigerung der Argonströmung während des Ausheizvorgangs (30 ng Hg-Standard)

Argonströmung ml/min	Quarzstab 1 (1,5 g Silberwolle)	Quarzstab 2 (1,5 g Silberwolle)
25	(22)	(30)
50	38,5	37,5
100	37,5	36,0
200	34,0	32,5
300	32,0	29,0
400	28,0	24,5
500	24,5	21,0
600	22,5	18,5

Eichgeraden:

Die Berechnung der Eichgeraden (lineare Regression) erfolgte nach der Formel $y = a + bx$. Für die Regressionskoeffizienten gilt:

$$a = \left[\frac{\sum y_i}{n} - b \frac{\sum x_i}{n} \right]$$

$$b = \frac{\sum x_i y_i - \frac{\sum x_i \sum y_i}{n}}{\sum x_i^2 - \frac{(\sum x_i)^2}{n}}$$

Weiterhin wurde das Bestimmtheitsmaß r^2 für die Anpassung der Daten ermittelt. Werte nahe 1,00 verdeutlichen eine gute Anpassung an die lineare Regression. Für das Bestimmtheitsmaß r^2 gilt:

$$r^2 = \frac{\left[\sum x_i y_i - \frac{\sum x_i \sum y_i}{n} \right]^2}{\left[\sum x_i^2 - \frac{(\sum x_i)^2}{n} \right] \left[\sum y_i^2 - \frac{(\sum y_i)^2}{n} \right]}$$

Zu Abb.22 und 23:

Tab.30: Meßergebnisse zur Eichgeraden 0 - 80 ng Hg
Meßbereich 0 - 1 Extinktion
$y = 6,956 + 0,917x$ $r^2 = 0,973$

ng Hg	Extinktion	Skalenteile
0	0,01	1,0
10	0,14	14,0
20	0,275	27,5
30	0,38	38,0
40	0,478	47,8
50	0,575	57,5
60	0,636	63,6
70	0,685	68,5
80	0,747	74,7

Aus Abb.22 geht hervor, daß nur bis 30 ng Hg (≙ Extinktion 0,4) Linearität besteht.
Für 0 - 30 ng Hg gilt:

$$y = 1,450 + 1,245x \qquad r^2 = 0,997$$

Zu Abb. 24 und 25:

Tab.31: Meßergebnisse zur Eichgeraden 0 - 14 ng Hg
Meßbereich 0 - 0,1 Extinktion
$y = 0,808 + 6,147x$ $r^2 = 0,999$

ng Hg	Extinktion	Skalenteile
0	0,001	1,0
2	0,0131	13,1
4	0,0238	23,8
6	0,039	39,0
8	0,051	51,0
10	0,0615	61,5
12	0,0745	74,5
14	0,0868	86,8

Zu Abb.26:

Tab.32: Meßwerte zur Berechnung der Standardabweichung (20 ng Hg-Standard)

Messung	Extinktion	Skalenteile	Gehalt %
1	0,241	24,1	100,4
2	0,240	24,0	100,0
3	0,241	24,1	100,4
4	0,236	23,6	98,3
5	0,240	24,0	100,0
6	0,239	23,9	99,6
7	0,240	24,0	100,0
8	0,240	24,0	100,0
9	0,240	24,0	100,0
10	0,241	24,1	100,4
$\bar{x}$	0,2398	23,98	99,91
s	0,0015	0,148	0,619

Zu Abb.29 und 30:

Tab.33: Meßwerte zur Bestimmung von Mercurius cyanatus D_6 nach Methode I Ph.Eur.III
$y = 2,1667 + 1,85x$ $r^2 = 0,997$

Referenzlösung ng Hg	Extinktion	Skalenteile
10	0,104	20,8
	0,099	19,9
	0,105	21,0
20	0,195	39,1
	0,190	38,0
	0,204	40,8
30	0,286	57,3
	0,286	57,2
	0,290	58,1
150 mg D_6	0,151	30,2
	0,138	27,5
	0,136	27,2

Zu Abb.31 und 32:

Tab.34: Meßwerte zur Bestimmung von Mercurius cyanatus D_6 nach Methode II Ph.Eur.III
$y = 31,733 + 1,86x$ $r^2 = 0,995$

Referenzlösung + 150 mg D_6	Extinktion	Skalenteile
0	0,155	31,1
	0,152	30,5
	0,159	31,8
10	0,260	52,1
	0,252	50,5
	0,260	52,0
20	0,342	68,5
	0,337	67,5
	0,345	69,0

Zu Abb.33 und 34:

Tab.35: Meßergebnisse für die Eichgerade von 0 - 80 ng Hg für die Bestimmung von halogenhaltigen Substanzen

ng Hg	Extinktion	Skalenteile
0	0,058	5,8
20	0,240	24,0
40	0,391	39,1
60	0,533	53,3
80	0,638	63,8

6. Literaturverzeichnis

1) R.L.Cardoza, Chem.Weekbl.68, 8(1972).
2) T.Kampf und D.Lüdemann, Bundesgesundheitsblatt 14, 225(1971).
3) Ullmanns Encyklopädie der Techn.Chemie, 4.Aufl., S.643 ff., Verlag Chemie Weinheim 1980.
4) J.F.Diehl, Ber.Landwirtsch.50, 256(1972).
5) G.Haaf, Die Zeit Nr.35 v. 24.8.1973.
6) J.J.Ambre, M.J.Welsh und C.W.Svare, Ann.Intern.Med.87, 451(1977).
7) International Technical Information Institute, Toxic and Harzodous, Tokyo 1975/1976.
8) Zentrale Erfassungs- und Bewertungsstelle für Umweltchemikalien des Bundesgesundheitsamtes, ZEBS-Bericht 1/79, Dietrich Reimer Verlag, Berlin 1979.
9) WHO, Food Additives Series 1972, Nr.4.
10) R.Bock, Aufschlußmethoden der anorg. und org.Chemie, Verlag Chemie, Weinheim 1972.
11) W.Lautenschläger, Report 1+2/75, Sonderdruck Beckman Instruments GmbH.
12) U.Jörisson, Dissertation Univ.Münster 1974.
13) G.Tölg, Z.Anal.Chem.283, 257(1977).
14) Deutsches Arzneibuch, 8.Ausgabe 1978.
15) Europäisches Arzneibuch, Band I 1974.
16) Europäisches Arzneibuch, Band II 1975.
17) Europäisches Arzneibuch, Band III 1978.
18) R.K.Mittal und R.C.Mehrotra, Z.Anal.Chem.196, 169(1963).
19) B.Janik, M.Wachulec und E.Wajda, Z.Anal.Chem.296, 414(1979).
20) H.Hellmann, Z.Anal.Chem. 289, 24(1978).
21) J.Knoth und H.Schwenke, Z.Anal.Chem.294, 273(1979).
22) D.N.Hingle, G.F.Kirkbright und T.S.West, Analyst (london), 97, 759(1967).
23) B.Welz, Atomabsorption-Spektrometrie, 2.Aufl., Verlag Chemie Weinheim 1976.
24) W.R.Hatch und W.L.Ott, Anal.Chem.40, 2085(1968).
25) H.Brandenberger und H.Bader, At.Absorpt.Newsl.12, 101(1973).

26) J.F.Uthe, J.Solomon und B.Grift, J.Assoc.Off.Anal. Chem.55, 583(1972).
27) R.C.Dresmen, J.Chromatogr.Sci.10, 468(1972).
28) G.Baughmann, M.Carter, N.Wolf und R.Zepp, J.Chromatogr. 76, 471(1973).
29) F.E.Lichte und R.K.Skogerboe, Anal.Chem.45, 399(1973).
30) S.Jensen und A.Jernelov, Nature(London), 223, 753(1969).
31) T.R.Copeland und R.K.Skogerboe, Anal.Chem.46, 1257A(1974).
32) K.Kritsotakis, P.Rubisching und H.J.Tobschall, Z.Anal. Chem.296, 358(1979).
33) L.Sipos, P.Valenta und H.W.Nürnberg, Z.Anal.Chem.298, 1(1979).
34) J.F.Diehl und R.Schelenz, Med.Ernaehr.12, 241(1971).
35) V.A.Fassel und R.N.Kniseley, Anal.Chem.46, 1110A, 1155A (1974).
36) N.S.Poluektov, R.A.Vitkun und Y.V.Zelvukova, Zh.Anal. Khim.19, 937(1964).
37) G.W.Kalb, At.Absorpt.Newsl.9, 84(1970).
38) W.W.Vaughn, U.S.Geol.Surv.Circ.540, (1967).
39) P.Tschöpel und G.Tölg, Vom Wasser 50, 247(1978).
40) P.E.Paus, At.Absorpt.Newsl.11, 129(1972).
41) L.Kotz, G.Kaiser, P.Tschöpel und G.Tölg, Z.Anal.Chem. 260, 207(1972).
42) M.Stoeppler, K.P.Müller und F.Backhaus, Z.Anal.Chem. 297, 107(1979).
43) G.Tölg, Talanta 19, 1489(1972).
44) E.Kunkel, Z.Anal.Chem.258, 337(1972).
45) D.Seifert, Vom Wasser 54, 197(1980).
46) G.Kaiser, D.Götz und G.Tölg, Z.Anal.Chem.291, 278(1978).
47) J.A.Wenninger und J.H.Jones, J.Assoc.Off.Anal.Chem. 46, 1018(1963).
48) J.A.Wenninger, J.Assoc.Off.Anal.Chem.48, 826(1965).
49) I.Kunert, J.Komarek und L.Sommer, Anal.Chim.Acta,106, 285(1979).
50) W.Matthes, R.Flucht und M.Stoeppler, Z.Anal.Chem. 291, 20(1978).
51) W.L.Hoover, J.R.Melton und P.A.Howard, J.Assoc.Off. Anal.Chem.54, 860(1971).

52) W.J.Adrian, At.Absorpt.Newsl.10, 96(1971).
53) Heizleiterhandbuch, Vacuumschmelze Aktiengesellschaft, Hanau 1954.
54) H.Kaiser, Z.Anal.Chem.209, 1(1965).
55) Homöopathisches Arzneibuch, 1.Amtliche Ausgabe 1978.
56) Homöopathisches Arzneibuch, 2.nicht amtliche Ausgabe, Verlag Dr.Willmar Schwabe, Berlin 1950.
57) W.Feldheim und W.Stelte, Z.Lebensm.Unters.Forsch. 159, 293(1975).
58) H.Hecht, Fleischwirtschaft, 5, 849(1978).
59) W.Rauter, Z.Lebensm.Unters.Forsch.162, 1(1976).
60) G.Bussmann, Pharm.Acta.Helv.38, 690(1963).
61) R.D.Thompson und T.J.Hoffmann, J.Pharm.Sci.64, 1863(1975).
62) W.Lüthi, W.Künzle und M.Sahli, Pharm.Acta.Helv.54, 60(1979).
63) W.Hempel, Angew.Chem.13, 393(1892).
64) W.Schöninger, ref. in Z.Anal.Chem.150, 306(1956).
65) R.Wickbold, Angew.Chem.64, 133(1952).
66) R.Wickbold, Angew.Chem.69, 530(1957).
67) Gmelin, Handbuch der anorg.Chemie, 8.Aufl., System Nr.34, Teil B, S.15 ff, Verlag Chemie, Weinheim 1965.
68) K.-A.Kovar, W.Lautenschläger und R.Seidel, Dtsch.Apoth. Ztg.,115, 1855(1975).

Lebenslauf

Geboren:	am 16.Juni 1949 in Ahrweiler
Eltern:	Werner Jarre, Amtsrat und Ingeborg Jarre, geb.Conradt
Verheiratet:	seit Juli 1970 mit Gabriele, geb. Sommer, 2 Kinder
Schulischer Werdegang:	Volksschule Ahrweiler Ostern 1956 bis Ostern 1960 Math.-naturw.Gymnasium Herten Ostern 1960 bis Ostern 1961 Staatl.-neuspr.Gymnasium Ahrweiler Ostern 1961 bis Ostern 1963 Staatl.Oberrealschule Saarbrücken Ostern 1963 bis Ostern 1969
Reifeprüfung:	Juni 1969
Beruflicher Werdegang:	
Bundeswehr:	Grundwehrdienst und Offiziersausbildung Juli 1969 bis Oktober 1973; seit Oktober 1973 Beurlaubung zum Studium der Pharmazie und der Lebensmittelchemie
Studium der Pharmazie:	Universität Tübingen Oktober 1973 bis März 1977
Apothekenpraktikum:	Untere Apotheke Hechingen April 1977 bis September 1977
Pharmaz.Prüfungen:	
1.Abschnitt:	August 1975
2.Abschnitt:	März 1977
3.Abschnitt:	April 1978
Approbation:	April 1978
Studium der Lebensmittelchemie:	Universität Stuttgart Vaihingen April 1978 bis Januar 1981
Staatsexamen Teil A:	Januar 1981
Beginn der vorliegenden Arbeit:	Oktober 1977
Abschluß der Arbeit:	März 1981

Meine akademischen Lehrer außer Herrn Professor Dr.K.-A. Kovar waren die Herren Professoren und Dozenten:

Chemie:	W.Rüdorff, E.Bayer, E.Müller (Tübingen)
Botanik:	H.C.Mailänder (Stuttgart)
Physik:	H.Krüger (Tübingen)
Pharmaz.Chemie:	H.Auterhoff (Tübingen)
Pharmaz.Technologie:	E.Graf, H.Hamacher (Tübingen)
Pharmaz.Biologie:	E.Reinhard (Tübingen)
Pharmakologie:	H.Ammon (Tübingen)
Lebensmittelchemie:	K.Bergner (Stuttgart)
Hygiene, Mikrobiologie:	R.Bader (Tübingen), D.Bardtke (Stuttgart)

D. GRÄBNER
DISSERTATIONS U. OFFSETDRUCKEREI
Gotenstraße 3
8602 Altendorf bei Bamberg
Telefon: 09545 /8791